

Intrakranielle Blutungskomplikationen bei Behandlung mit Antikoagulantien

von

Harald Kuschnir

Internist

aus

Elmshorn



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0042

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. W. Schiefer

Intrakranielle Blutungskomplikationen bei Behandlung mit Antikoagulantien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Harald Kuschnir

aus

Elmshorn

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. W. Schiefer

Intensivtherapie bei Blutungsstörungen

in der Chirurgie
in der Chirurgie
in der Chirurgie
in der Chirurgie
in der Chirurgie



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Prof. Dr. W. Schiefer

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1973

200
Erlangen

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Hauptteil	5
III. Zusammenfassung der Arbeit und des Ergebnisses	25
IV. Literaturverzeichnis	26
V. Anhang	28
1. Die Arbeit der untersuchten Familien	28
2. Die Arbeit der untersuchten Familien	29
3. Die Arbeit der untersuchten Familien	30
4. Die Arbeit der untersuchten Familien	31
5. Die Arbeit der untersuchten Familien	32
6. Die Arbeit der untersuchten Familien	33
7. Die Arbeit der untersuchten Familien	34
8. Die Arbeit der untersuchten Familien	35
9. Die Arbeit der untersuchten Familien	36
10. Die Arbeit der untersuchten Familien	37
11. Die Arbeit der untersuchten Familien	38
12. Die Arbeit der untersuchten Familien	39
13. Die Arbeit der untersuchten Familien	40
14. Die Arbeit der untersuchten Familien	41
15. Die Arbeit der untersuchten Familien	42
16. Die Arbeit der untersuchten Familien	43
17. Die Arbeit der untersuchten Familien	44
18. Die Arbeit der untersuchten Familien	45
19. Die Arbeit der untersuchten Familien	46
20. Die Arbeit der untersuchten Familien	47
21. Die Arbeit der untersuchten Familien	48
22. Die Arbeit der untersuchten Familien	49
23. Die Arbeit der untersuchten Familien	50
24. Die Arbeit der untersuchten Familien	51
25. Die Arbeit der untersuchten Familien	52
26. Die Arbeit der untersuchten Familien	53
27. Die Arbeit der untersuchten Familien	54
28. Die Arbeit der untersuchten Familien	55
29. Die Arbeit der untersuchten Familien	56
30. Die Arbeit der untersuchten Familien	57
31. Die Arbeit der untersuchten Familien	58
32. Die Arbeit der untersuchten Familien	59
33. Die Arbeit der untersuchten Familien	60
34. Die Arbeit der untersuchten Familien	61
35. Die Arbeit der untersuchten Familien	62
36. Die Arbeit der untersuchten Familien	63
37. Die Arbeit der untersuchten Familien	64
38. Die Arbeit der untersuchten Familien	65
39. Die Arbeit der untersuchten Familien	66
40. Die Arbeit der untersuchten Familien	67
41. Die Arbeit der untersuchten Familien	68
42. Die Arbeit der untersuchten Familien	69
43. Die Arbeit der untersuchten Familien	70
44. Die Arbeit der untersuchten Familien	71
45. Die Arbeit der untersuchten Familien	72
46. Die Arbeit der untersuchten Familien	73
47. Die Arbeit der untersuchten Familien	74
48. Die Arbeit der untersuchten Familien	75
49. Die Arbeit der untersuchten Familien	76
50. Die Arbeit der untersuchten Familien	77
51. Die Arbeit der untersuchten Familien	78
52. Die Arbeit der untersuchten Familien	79
53. Die Arbeit der untersuchten Familien	80
54. Die Arbeit der untersuchten Familien	81
55. Die Arbeit der untersuchten Familien	82
56. Die Arbeit der untersuchten Familien	83
57. Die Arbeit der untersuchten Familien	84
58. Die Arbeit der untersuchten Familien	85
59. Die Arbeit der untersuchten Familien	86
60. Die Arbeit der untersuchten Familien	87
61. Die Arbeit der untersuchten Familien	88
62. Die Arbeit der untersuchten Familien	89
63. Die Arbeit der untersuchten Familien	90
64. Die Arbeit der untersuchten Familien	91
65. Die Arbeit der untersuchten Familien	92
66. Die Arbeit der untersuchten Familien	93
67. Die Arbeit der untersuchten Familien	94
68. Die Arbeit der untersuchten Familien	95
69. Die Arbeit der untersuchten Familien	96
70. Die Arbeit der untersuchten Familien	97
71. Die Arbeit der untersuchten Familien	98
72. Die Arbeit der untersuchten Familien	99
73. Die Arbeit der untersuchten Familien	100

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	1
II. Kasuistik	5
III. Zusammenfassung der Fälle aus der Literatur	17
IV. Diskussion	21
1. Häufigkeit der hämorrhagischen Komplikationen	21
2. Alters- und Geschlechtsverteilung	25
3. Indikationen und Kontraindikationen zur AK-Therapie, die zu einer intrakraniellen Blutungskomplikation führten	27
4. Ätiologie und Pathogenese der intrakraniellen AK-Blutungen	35
5. Verteilung der Antikoagulantienpräparate bei den intrakraniellen Blutungskomplikationen	40
6. Dauer der Antikoagulantientherapie	43
7. Diagnostik und Therapie einer intrakraniellen Antikoagulantienblutung	45
V. Zusammenfassung	47
VI. Literaturverzeichnis	48

I. Einleitung

Vor nahezu 40 Jahren behandelte bereits BEST thrombo-embolische Erkrankungen des Menschen mit Heparin. Auch war damals die günstige Wirkung einer Antikoagulantientherapie in der Behandlung des Herzinfarktes schon bekannt (66,67). Zu einer umfassenden Antikoagulantientherapie kam es jedoch erst, nachdem K.P.LINK und Mitarbeiter 1940 ein gerinnungshemmendes Präparat, das indirekt wirkende Dicumarol, synthetisch herstellen konnten.

In dem Maße wie sich die Herz- und Gefäßerkrankungen in den letzten Jahrzehnten mit zunehmender Häufigkeit neben den malignen Neoplasmen als die häufigsten Todesursachen erwiesen haben, so ist es auch zu einer relativ raschen Ausweitung der Antikoagulantientherapie gekommen. Herz- und Gefäßerkrankungen in vielen ihrer Krankheitsbilder stellen ein breites Indikationsspektrum für eine solche Therapie dar.

Waren es zunächst nur kardiale und cerebrovaskuläre Erkrankungen, die mit Antikoagulantien behandelt wurden, so kamen später Thrombosen, Thrombophlebitiden und andere Störungen in allen Bereichen des Gefäßsystems hinzu. Mit zunehmender klinischer Erfahrung auf dem Gebiete der Antikoagulantientherapie (AK-Therapie) entwickelte sich eine lange Liste von Indikationen und Kontraindikationen. 1942 stellten ALLEN und Mitarbeiter (4) einige Indikationsmöglichkeiten zusammen. Die erste Zusammenstellung von Kontraindikationen veröffentlichte DUFF (15) 1949. Weitgehende Berücksichtigung bei einer AK-Therapie findet wohl die von FISCHER (17) 1970 herausgegebene tabellarische Zusammenfassung der Indikationen und Kontraindikationen (s. Tab. I, Ia).

Tabelle I: Indikation zur AK-Therapie aus FISCHER (17)
(gekürzt)

1. Indikation zur Heparintherapie

als initiale Behandlung thromboembolischer
Indikationen
bei Verbrauchskoagulopathie
bei Herzoperationen mit extrakorporaler
Zirkulation für die Dauer des Bypasses
nach thrombolytischer Therapie als Über-
brückung bis zur therapeutischen Wirkung der
Cumarine bzw. Phenylindandione

2. Indikation zur Therapie mit Cumarinen und Phenyl-
indandionderivaten

akute Thrombophlebitis
postthrombotisches Syndrom
rezidivierende Thrombosen
rezidivierende Thrombophilie
Thrombophlebitis migrans
Lungenembolie bzw. -infarkt
akuter arterieller Verschuß (Thrombose, Embolie)
Koronararterienverschuß (Thrombose, Embolie)
fortschreitende Arteriosklerose mit Neigung zu
wiederholten Gefäßverschlüssen
Thrombangitis obliterans
streuende Mitralvitien
Status nach Gefäßoperation
Status nach Einsetzen künstlicher Herzklappen
als Prophylaxe thrombosegefährdeter Patienten
im Rahmen von Operationen, Geburten und Un-
fällen nach thrombolytischer Therapie

Tabelle Ia: Absolute und relative Kontraindikationen
einer AK-Therapie aus FISCHER (17) gekürzt

1. Absolute Kontraindikationen

hämorrhagische Diathesen
Ulcus ventriculi oder duodeni (auch bei Verdacht)
Colitis ulcerosa
okkulte Blutungen des Magen-Darm-Traktes
schwere Nephropathien
schwere Hepatopathien, besonders bei Oeso-
phagusvarizen
Endocarditis lenta
Gehirnblutungen, Rückenmarksblutungen
Gravidität in den ersten vier Monaten sowie in
den letzten beiden
frischoperierte Patienten nach Operationen am
ZNS und Auge bis zum 14. postoperativen Tag
bis zum 5. p.o. Tag im Bereich des Magen-Darm-
Traktes, des HNO-Bereiches, an Leber, Niere
und Blase bis zum 1. p.o.Tag nach Operationen
nach Leber- und Milzpunktionen

2. Relative Kontraindikationen

Hypertension über 200 mmHg syst. bzw. 120 mmHg
diast.
allgemeine schwere Arteriosklerose
Alter über 70
schwerer Diabetes mellitus
schwere kardiale Dekompensation
Blutungen im Bereich des Auges
Laktation
mangelnde Intelligenz des Patienten
mangelnde, regelmäßige Kontrolle der Therapie

Die große Zahl der heute bekannten Kontraindikationen
läßt darauf schließen, daß mit zunehmendem Ausmaß der
AK-Therapie die Häufigkeit der mit dieser Therapie
verbundenen Komplikationen anstieg.

HUGUENIN (32) stellte in seiner Arbeit über das intrakranielle Subduralhämatom nach einer AK-Therapie einige Beobachtungen verschiedener Autoren zusammen. So beobachteten PAN und ROGERS (55), daß es bei der Behandlung mit Phenyldionpräparaten zu hämorrhagischen Exanthemen, leukämoiden Reaktionen, Agranulozytosen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Drogenikterus kommen kann.

Diese Komplikationen einer AK-Therapie sind selten; häufiger hingegen und weitaus gefährlicher sind sicherlich die Blutungskomplikationen. In der Regel treten sie im Bereich des Magen-Darm-Traktes, der Harnwege sowie der Schleimhäute auf.

Zu letzteren Blutungskomplikationen zählen u.a. Zahnfleisch- und Conjunctivalblutungen, Nasenbluten, Hämoptoe und Blutungen ins Cavum uteri.

Weiterhin kann es während einer AK-Therapie zu cutanen Ecchymosen und Hämatomen kommen. BARRON (9) und ROGERS (55) berichten über hämorrhagische Komplikationen in die serösen Höhlen wie Pericardbeutel, Pleurahöhle und Retroperitonealraum.

Hämophilie (40) und pulmonale Blutungskomplikationen (58) wurden ebenfalls beobachtet.

Zahlenmäßig nicht so bedeutend aber hinsichtlich ihrer Prognose wesentlich ungünstiger sind die Blutungen ins Zentralnervensystem (ZNS), wobei intraspinalen Blutungskomplikationen (3,53,62) seltener sind als die intrakraniellen. Diese intrakraniellen Blutungskomplikationen, die zu einem großen Teil tödlich oder mit einer irreversiblen Schädigung des ZNS verlaufen, nehmen einen weiten Raum in der Diskussion ein, ob eine generelle AK-Therapie bei den sich häufenden Meldungen über intrakranielle Blutungen während oder nach dieser Therapie überhaupt noch zu verantworten sei.

II. Kasuistik

An der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden in dem Zeitraum von 1956 bis 1971 vier intrakranielle Blutungskomplikationen als Folge einer AK-Therapie beobachtet.

Diese relativ geringe Zahl läßt sich dadurch erklären, daß es sich bei Patienten dieser Klinik um ein sehr ausgewähltes Krankengut handelt. Aus dem Einzugsgebiet gelangen in der Regel nur solche Fälle in die Klinik, die für einen neurochirurgischen Eingriff infrage kommen.

Von insgesamt 150 spontanen intrakraniellen Blutungen (Intracerebral-, Subduralhämatome und Subarachnoidalblutungen, soweit diese nicht auf Hirngefäßmißbildungen beruhten) traten 4 bei Patienten auf, die mit Antikoagulantien behandelt wurden. Diese vier Fälle sind tabellarisch noch einmal zusammengefaßt (s. Tab. II).

Das Alter der Patienten schwankt zwischen dem fünften und siebten Dezennium.

Der kürzeste Zeitraum von Beginn der AK-Therapie bis zur intrakraniellen Blutungskomplikation betrug 5 Monate (Fall IV) und der längste 96 Monate (Fall I).

Die Quickwerte waren in keinem Fall unter den therapeutisch allgemein anerkannten Bereich (15 - 30 %) erniedrigt. Bei einem Patienten ereignete sich die intrakranielle Blutung sogar bei einem Quickwert von 58 % (Fall II). Anamnestisch war einmal ein Bagatelltrauma (Fall II) und in einem anderen Fall (III) ein Hypertonus nachzuweisen. Beide Faktoren können von pathogenetischer Bedeutung für die Auslösung der Blutung sein (s. IV. Abschnitt 4).

Die intrakraniellen Blutungskomplikationen wurden in 3 Fällen von anderen Hämorrhagien begleitet. Dabei handelt es sich in Fall II um eine sehr stark blutende Kopfplatzwunde; der intrakraniellen Blutung in Fall III und IV ging eine Hämaturie voraus. Auch diese Hämorrhagien ereigneten sich bei einem Quickwert, der nicht unter 15 % erniedrigt war.

Drei der Patienten wurden operiert. Zweimal wurde eine osteoplastische Freilegung (Fall II, IV) und einmal eine Bohrlochtrepanation durchgeführt (Fall III). Die Subarachnoidalblutung im ersten Fall machte einen operativen Eingriff nicht erforderlich. Um die Gerinnungsverhältnisse zu normalisieren, wurde in drei Fällen (I, II und III) Konaktion gespritzt.

Ein Patient verstarb infolge eines intrakraniellen Druckanstieg, dessen Ursache eine das intracerebrale Hämatom umgebende Hirnschwellung war. Aufgrund eines Herzinfarkt-rezidivs verstarb ein weiterer Patient (Fall II). Hier ist der tödliche Ausgang ungefähr einen Monat nach der Operation sicherlich nicht im Zusammenhang mit der intrakraniellen Blutung zu sehen. Zu diskutieren wäre eventuell der sogenannte Rebound-Effekt, wonach es nach Beendigung der AK-Therapie zu einer überschießenden Hyperkoagulabilität kommen kann.

Aufgrund der geringen Zahl der Fälle lassen sich statistisch nachweisbare Schlußfolgerungen nicht ziehen.

Tabelle II: EIGENE KASUISTIK

Fall	Alter Ge- schlecht	Angaben zur Antikoagulantentherapie				Nebenfak- toren		andere Blutungs- kompli- kation	intracranielle Blutungskompli- kation				Katam- nese
		Indika- tion	Medika- ment	Therapie- dauer	Quick- wert	Trau- ma	Blut- druck		Ver- lauf	Lokalisa- tion	Therapie	Hämatom- rezidiv	
I	53 J. männl.	cerebro- vaskuläre Störung	Marcumar	96 Monate	20-30%	-	-	-	--	Subarach- noidal- blutung	keine	--	Genesung
II	63 J. männl.	Herzinf.	Marcumar	40 Monate	58 %	+	-	stark blutende Kopfver- letzung	akut	Subdura- les Hämatom linke Hemish.	Ausräu- mung der Blutung (osteopla- stische Freileg.)	--	Genesung bis auf aphasi- sche Stö- rungen
III	58 J. männl.	Herzinf.	Marcumar	11 Monate		-	er- höht	Hämaturie	chron.	Subdura- les Hämatom li. Pariet.	Entleer. d. Blutung (Bohrloch)	--	Genesung
IV	44 J. männl.	Thrombo- phlebitis i. li. Unter- schenkel	Heparin, i. li. Unter- Marcumar	5 Monate	20 %	-	-	Makrohä- maturie		intracra- nebrales Hämatom	Ausräumg. d. Blutung (osteopla- stische Freileg.)	--	Exitus

Fall I: Karlheinz H., 53 Jahre alt (Kr.Bl.-Nr. N-CH-4579)

Im November 1961 sei plötzlich aus völliger Gesundheit eine Schwäche des rechten Armes mit Parästhesien aufgetreten. Der ganze Zustand dauerte nur wenige Minuten. Aufgrund dieser passageren Parese wurde Anfang 1962 in einer auswärtigen Klinik eine Carotisangiographie durchgeführt. Es wurde die Diagnose eines obliterierenden Gefäßprozesses gestellt und eine AK-Therapie eingeleitet. Der Patient nahm regelmäßig 1/2 Tablette Marcumar. Der Prothrombinspiegel wurde kontinuierlich kontrolliert, die Quickwerte lagen immer im therapeutischen Bereich (20-30 %).

Am 30. Dezember 1969 seien plötzlich starke Kopfschmerzen vom Nacken in die Stirn ausstrahlend aufgetreten, dann verlor Herr H. das Bewußtsein. Er wurde in ein auswärtiges Krankenhaus gebracht. Dort war der Patient immer noch bewußtlos. Neurologische Ausfälle ließen sich nicht nachweisen. Eine Lumbalpunktion ergab blutigen Liquor, so daß die Diagnose einer Subarachnoidalblutung gesichert war.

Elektroencephalogramm- und Echoencephalogrammuntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf die Lokalisation der Blutung. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigten keinen pathologischen Befund. Da bei dem Patienten weder ein Hypertonus bestand, noch ein Schädelhirntrauma zu eruieren war, muß hier an einen Zusammenhang zwischen der Subarachnoidalblutung und der langjährigen AK-Therapie gedacht werden. Das Medikament wurde abgesetzt und Konaktion gespritzt. Der Prothrombinspiegel normalisierte sich innerhalb von 2 Tagen.

Die Bewußtseinsstörung war nach einigen Tagen abgeklungen, Lähmungserscheinungen waren nicht aufgetreten. Der Patient klagte noch längere Zeit über heftige Kopfschmerzen. Anfang Februar 1970 wurde Herr H. beschwerdefrei entlassen.

Am 16.2.1970 wurde er in der Neurochirurgischen Klinik zum Ausschluß einer cerebralen Gefäßanomalie aufgenommen.

Der hier erhobene neurologische Befund war ebenfalls unauffällig. Sowohl im EEG als auch im Echoencephalogramm konnten keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Hirnszintigramm, linksseitige Carotisangiographie und retrograde Brachialisangiographie waren o.B. Eine umschriebene Gefäßveränderung im Sinne eines Aneurysmas oder Angioms war nicht zu finden. Ebenso wenig ließen sich Gefäßeinengungen durch arteriosklerotische Plaques nachweisen.

Unter diesen Umständen muß man doch wohl der Marcumar-Medikation eine Bedeutung für das Zustandekommen der Subarachnoidalblutung zubilligen. Eine Indikation zu operativen Maßnahmen ergab sich nicht.

Fall II: Leonhard K., 63 Jahre (Kr.Bl.-Nr. 44504)

Der Patient wurde zum ersten Mal während der Zeit vom Oktober bis Dezember 1959 in der Medizinischen Klinik Erlangen wegen eines ausgedehnten Myocardinfarktes stationär behandelt. Unmittelbar nach der Entlassung aus der Klinik traten wieder pectangionöse Beschwerden auf, so daß eine Wiederaufnahme erforderlich wurde. Es kam zum Abklingen der pectanginösen Beschwerden, nachdem eine AK-Therapie mit Marcumar eingeleitet worden war. Nach zehntägigem Klinikaufenthalt konnte der Patient entlassen werden. Der Prothrombinspiegel war auf den therapeutischen Bereich eingestellt. Der Patient nahm täglich eine Tabl. Marcumar, Blutungs- und Gerinnungszeiten sowie der Prothrombinspiegel wurden ambulant regelmäßig kontrolliert.

Am 19.5.1964 stürzte Herr K. in seiner Wohnung und zog sich eine stark blutende Kopfplatzwunde zu. Er wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen ambulant versorgt und fuhr wieder nach Hause.

Gegen Mittag klagte er über zunehmende Kopfschmerzen und über ein steigendes Druckgefühl im Kopf. Schließlich wurde der Patient bewußtlos. Seine Atmung war schnarchend und er zeigte Harninkontinenz. Der Zustand verschlechterte sich rasch. Herr K. wurde in der Neurochirurgischen Klinik aufgenommen.

Bei der Aufnahme betrug der Quickwert 58 %, die Marcumarbehandlung wurde beendet.

Aufnahmebefund: Der Patient war tief bewußtlos und zeigte nur eine geringe Reaktion auf Schmerzreize. Es bestand eine Anisokorie, die linke Pupille war weiter als die rechte und reagierte auch nicht auf Licht. Die Muskeleigenreflexe konnten nur schwach ausgelöst werden, das Zeichen von Babinski war positiv. Es fiel die relativ starke Blutung aus der versorgten Kopfplatzwunde auf. Die Kreislaufverhältnisse waren normal, die Atmung war schnarchend.

Das Echoencephalogramm ergab eine Verlagerung des Mittelechos um 14 mm von links nach rechts, was für eine raumfordernde Blutung in der linken Hemisphäre sprach.

Eine linksseitige Carotisangiographie zeigte ein etwa 1-1,5 cm dickes akutes Subduralhämatom über der linken Hemisphäre (s. Abb. 1).

Bei der sofort angesetzten osteoplastischen Freilegung zeigte sich nach Eröffnung der Dura ein etwa 2 cm dickes Subduralhämatom, das die gesamte linke Hemisphäre überzog. Es wurde ausgeräumt; eine eindeutige Blutungsquelle ließ sich nicht finden. Kontusionen oder Brückenvenenabrisse ließen sich nicht nachweisen.

Der postoperative Verlauf war sehr verzögert. Außer 30 mg Konaktion bekam Herr K. Persantin, Strophantin und Myocombin. Aufgrund leicht erhöhter Blutzuckerwerte wurden dem Patienten vorübergehend 20 i.E. Altinsulin gespritzt. Durch die täglichen Konaktiongaben normalisierten sich die Blutungs- und Gerinnungsverhältnisse.

Zu einer leichten Besserung der Bewußtseinslage kam es erst nach einigen Tagen. Obwohl der Patient Pervitin und Helfergin erhielt, änderte sich sein Zustand nicht.

Ein Kontrollechoencephalogramm ergab weder eine Verlagerung des Mittelechos noch ein Hämatomecho.

Herr K. wurde in die Medizinische Klinik verlegt, wo er am 25. Juli 1964 infolge eines Infarktrezidivs verstarb. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

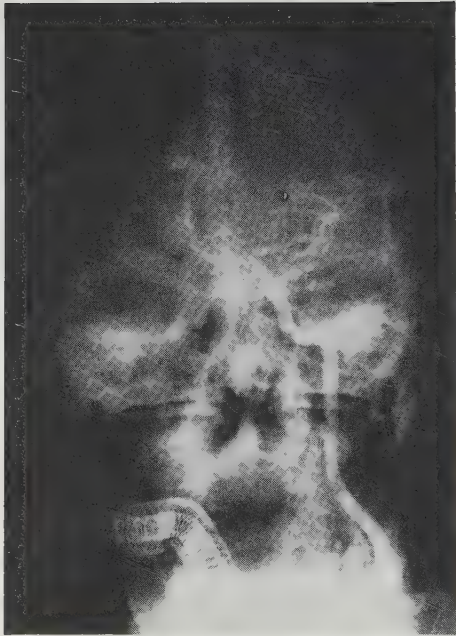


Abbildung 1: akutes Subduralhämatom über der linken Hemisphäre

Fall III: Ernst Sch., 58 Jahre alt (Kr.Bl.-Nr. N-CH 3920)

Seit zehn Jahren war bei dem Patienten ein erhöhter Blutdruck bekannt. Am Augenhintergrund fanden sich Zeichen einer Hypertonie. Herr Sch. erlitt wiederholt Herzinfarkte (1952, 1953 und im Juli 1968). Seit dem letzten Infarkt stand er unter Marcumar-Behandlung. Der Patient war längere Zeit arbeitsunfähig.

Am 24.5.1969 klagte er über vorwiegend linksseitige Kopfschmerzen. In den nächsten Tagen konnte eine zunehmende Verlangsamung und Desinteresse beobachtet werden. Am 7.6.1969 erbrach Herr Sch., einen Tag später kam es bei einem Spaziergang zu einem Schwindelanfall und zu Übelkeit. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich, so daß er in einem auswärtigen Krankenhaus stationär aufgenommen wurde.

Aus dem dortigen Aufnahmebefund geht hervor, daß Herr Sch. zwar orientiert aber teilnahmslos und verlangsamt war. Weiterhin wurde eine leichte linksseitige Fazialisparese festgestellt. Hinzu kam eine Steigerung der linksseitigen Muskeleigenreflexe. Bei der Suboccipitalpunktion ergab sich ein unter gering erhöhtem Druck stehender klarer Liquor mit folgenden Werten:

Liquorzucker 84 mg %, Pandy negativ und 2/3 Zellen. Wegen zunehmender Bewußtseinstrübung wurde der Patient in die Nervenklinik Erlangen überwiesen. Das Echoencephalogramm zeigte eine Verlagerung der Mittelstrukturen um 5,5 mm von links nach rechts. Das EEG war stark allgemein verändert, eindeutige Herdveränderungen ließen sich jedoch nicht erkennen. Die linksseitig durchgeführte Carotisangiographie ergab Hinweise für das Vorliegen eines subduralen Hämatoms links parietal. Außerdem bemerkte man eine Hämaturie.

Herr Sch. wurde von der Neurochirurgischen Klinik zur Operation am 26.6.1969 übernommen.

Bei der Aufnahme war der Patient schwer bewußtseinsgetrübt. Der Blutdruck betrug 150/90 mmHg. An den inneren Organen ließ sich klinisch kein pathologischer Befund erheben. Auf Schmerzreize reagierte der Patient seitengleich mit allen Extremitäten. Die Muskeleigenreflexe waren ohne Seitendifferenz mittellebhaft auslösbar. Das

Babinskische Zeichen war beiderseits positiv. Eine Anisokorie bestand nicht, die engen Pupillen reagierten nur träge auf Licht.

Bei der noch am gleichen Tage durchgeführten Operation wurde über ein erweitertes Bohrloch links parietal ein chronisches subdurales Hämatom entleert. Die Wunde heilte reizlos ab. Der postoperative Verlauf wurde durch eine vorübergehende Bronchopneumonie erschwert, die durch Intubation und Behandlung mit Antibiotika jedoch rasch abklang. Mehrere Messungen des lumbalen Liquordruckes ergaben normale Werte.

Die Marcumar-Behandlung wurde nicht fortgesetzt. Nach dreimaliger Gabe von Konaktion hatten sich Blutungs- und Gerinnungszeiten nahezu normalisiert. Herr Sch. war am 8.7.1969 voll ansprechbar und konnte zum ersten Mal wieder in einem Sessel sitzen. Er wurde in die Nervenklinik zurückverlegt. Dort besserte sich das Befinden des Patienten unter einer Behandlung mit Encephabol wesentlich. Die neurologischen Ausfälle bildeten sich zurück, auch war der Patient voll orientiert. Der Patient wurde mit einer Medikation von 3 x 1 Tabl. Encephabol nach Hause entlassen, wo es zu einer vollständigen Genesung kam.

Fall IV: Georg D., 44 Jahre alt (Kr.Bl.-Nr. N-CH 877)

Im November 1965 wurde Herr D. stationär in der Medizinischen Klinik Erlangen mit dem Verdacht auf Beckenvenenthrombose bei einer Thrombophlebitis im linken Unterschenkel fibrinolytisch mit Streptase behandelt. Anschließend wurde eine Antikoagulantientherapie mit Marcumar eingeleitet, nachdem zunächst 20.000 E Heparin s.c. gegeben wurde. Der Quickwert wurde auf 27,5 % eingestellt. Die Gerinnungsverhältnisse standen unter regelmäßiger Kontrolle.

Mitte Dezember 1965 stürzte der Patient im Anschluß an ein heißes Bad im Badezimmer. Es entwickelten sich multiple Hämatome an den Extremitäten und eine starke Hämaturie. Sekundär kam es zu einer Anämie und zu einem kurzdauernden Crush-Syndrom. Der Quickwert betrug zu jenem Zeitpunkt 41,5 %. In Übereinstimmung mit dem Patienten wurde die Marcumartherapie fortgesetzt.

Bis zum 21.4.1966 blieb Herr D. beschwerdefrei, dann kam es nach einem normalen Tagesablauf, allerdings auch nach mehrstündiger intensiver Insolation, abends zu Erbrechen und Kopfschmerzen. Außerdem klagte der Patient über Doppelbilder; es bestand eine ungewöhnliche Schläfrigkeit. Herr D. wurde erneut in die Medizinische Klinik eingewiesen. Sein Allgemeinzustand war etwas beeinträchtigt, er war jedoch gut ansprechbar, räumlich und zeitlich orientiert. Der Quickwert betrug 20 %, die Marcumartherapie hatte der Patient schon eine Woche vor dem Ereignis nicht mehr fortgesetzt. Anstatt des Marcumars erhielt Herr D. jetzt SP 54. Neurologisch ließen sich keine motorischen oder sensiblen Ausfälle erkennen. Es bestanden doppelseitige Pyramidenbahnzeichen. Am Augenhintergrund fand sich keine Stauungspupille. Bei der Lumbalpunktion leicht erhöhter Liquordruck; der Liquor war blutig. Das EEG zeigte einen pathologischen Kurvenverlauf mit weitgehend symmetrischer Allgemeinveränderung und Zeichen fluktuierender Bewußtseinengung. Die blutchemischen Untersuchungen verliefen normal.

Unter der vorläufigen Annahme einer Subarachnoidalblutung wurde der Patient mit lytischem Gemisch sediert.

Doppeltsehen und Kopfschmerzen verschwanden wieder. Es fiel jedoch eine leichte Verwirrtheit auf. Für ein heimliches Verlassen der Klinik in der Nacht vom 7. zum 8.5. bestand tags darauf eine Amnesie.

Am 9.5. kam es - bei einem Quickwert von 90 % - zu einer Makrohämaturie unbekannter Genese. Außerdem trat eine Miktionsstörung auf. Der Liquor war am 11.5.66 nur noch gering xanthochrom und enthielt 25/3 Zellen. Eine linksseitige Carotisangiographie zeigte ein intracerebrales frontobasales Hämatom. Herr D. wurde bei normalen Gerinnungsverhältnissen zur Operation in die Neurochirurgische Klinik verlegt.

Bei der Aufnahme in der Neurochirurgischen Klinik befand sich der Patient in gutem AZ, er wirkte leicht spastisch. Neurologisch war er unauffällig. Pyramidenbahnzeichen ließen sich nicht nachweisen. Der Patient wurde operiert. Nach osteoplastischer Freilegung links frontal und Eröffnung der Dura wurde frontolateral eine Rindenzinision angelegt. Man stieß auf ein etwa gänseeigroßes intracerebrales Hämatom, das von frontolateral bis zum Stirnpol reichte. Interessanterweise fand sich auch im eröffneten Vorderhorn des linken Seitenventrikels ein derbes Koagulum, ohne daß es zu einem größeren Einbruch von Blut in das Ventrikelsystem gekommen war (Hämatocephalus partialis). Das Hämatom wurde ausgeräumt.

Der postoperative Verlauf war weitgehend ungestört. Zunächst war Herr D. etwas verwirrt und desorientiert im Sinne eines Korsakow-Syndroms; dann erholte sich der Patient relativ gut. Am 11. postoperativen Tag verließ er zum ersten Mal das Bett. Zwischen dem 5. und 18. postoperativen Tag bemerkte der Patient erneut Doppelbilder, die aber wieder verschwanden.

Die Genese der intracerebralen Blutung dürfte im Zusammenhang mit der Antikoagulantientherapie stehen.

Herr D. wurde am 13.6.1966 in die Medizinische Klinik zurückverlegt. Dort verschlechterte sich sein Zustand nach einer Phase relativen Wohlbefindens am 18.6.1966 rasch. Er wurde erneut in die Neurochirurgische Klinik verlegt.

Bei der Aufnahme war der Patient soporös. Die Muskeleigenreflexe waren beiderseits auslösbar. Pyramidenbahnzeichen waren angedeutet. Das Echoence-

phalogramm ergab einen erheblichen Hydrocephalus internus, so daß eine Liquorpassage-Behinderung als Ursache der akuten Verschlechterung angenommen werden muß.

In der Nacht vom 18. zum 19.6.66 wurden beiderseits occipitale Bohrlöcher angelegt und die beiden Hinterhörner punktiert. Es entleerten sich rechts 20 ccm und links 54 ccm Liquor; daraufhin kam es zu einer leichten Besserung des Zustandes.

Am 19.6. wurde eine Pneumencephalographie durchgeführt. Die Aufnahmen zeigten eine deutliche Erweiterung des Ventrikelsystems, wobei der linke Ventrikel stärker erweitert war als der rechte. Das Ventrikelsystem war in seinem vorderen Bereich nach rechts verlagert; es wurde ein Verschluß der Foramen Monroi angenommen. Sofortige Wiedereröffnung des Schädels in der alten Operationsgegend. Es zeigte sich, daß die durch die intracerebrale Blutung entstandene Cyste mit dem linken Seitenventrikel in Verbindung stand. Das Foramen Monroi war völlig zugeschwollen. Zwischen den beiden Vorderhörnern wurde eine Verbindung geschaffen, indem man das Septum pellucidum eröffnete. Trotz dieser Maßnahmen konnte keine Verbesserung des Zustandes erreicht werden. Am 20.6.66 traten erstmals Streckkrämpfe auf und am 22.6.66 kam der Patient aufgrund einer zentralen Atemlähmung mit nachfolgendem Herzstillstand ad. exitum. Eine Sektion wurde abgelehnt.

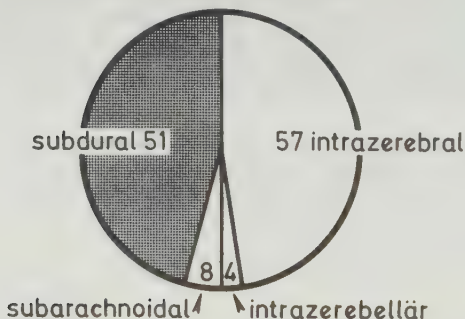
III. Zusammenfassung der Fälle aus der Literatur

Nach Durchsicht der zugänglichen Literatur ließen sich insgesamt 120 intrakranielle Blutungskomplikationen, die im Zusammenhang mit einer AK-Therapie zu sehen sind, tabellarisch unter Berücksichtigung einiger klinischer Daten zusammenstellen (s. Tab. III, IV, V). Dabei handelt es sich um 57 intracerebrale Blutungen, 51 Subduralhämatome (SDH), 8 Subarachnoidalblutungen (SAB) und 4 Kleinhirnblutungen (s. Abb. 2).

Abbildung 2:

LOKALISATION INTRAKRANIELLER BLUTUNGEN BEI ANWENDUNG VON ANTIKOAGULANTIEN

(120 Fälle aus dem Schrifttum)



In diesen Tabellen konnten die Arbeiten ROSES (59), TULLOCHS (69), BAKERS (8), MARSHALLS (46), SILVERSTEINS (65), ASKEYS (7) und NORRIS (52) überhaupt nicht oder nur zum Teil berücksichtigt werden. Es fehlten in den Mitteilungen dieser Autoren zu einem großen Teil die klinischen Daten oder es wurde lediglich von intrakraniellen Blutungskomplikationen gesprochen, so daß eine Aufschlüsselung der Beobachtungen nicht möglich war.

Tabelle III: Intracerebrale AK-Blutungen aus der Literatur

Alter, Geschl.	Indikation	Medikament	Therapie-dauer	hoher Blutdr.	Trauma	intrakran. Blutungs-kompl.	Quickwert erniedrigt	Liquor-befund	Therapie	Katamnese	Referenzen
? J., männl.	subakute bakt. Endocarditis	Heparin	16 Tage	-	-	intracerebr.	-	?	-	Exitus	FLETCHER (1940)
?	subakute bakt. Endocarditis	Dicumarol	?	-	-	intracerebr.	?	?	-	Exitus	ALLEN (1942)
34 J., weibl.	subakute bakt. Endocarditis	Heparin	7 Tage	-	-	intracerebr. + SAB	-	?	-	Exitus	
25 J., weibl.	subakute bakt. Endocarditis	Heparin	8 Tage	-	-	intracerebr.	-	?	-	Heilung	KATZ u. Mitarb. (1944)
?	subakute bakt. Endocarditis	Dicumarol	?	?	?	intracerebr.	++	?	-	Exitus	LE FEVRE (1945)
?	subakute bakt. Endocarditis	Dicumarol	?	?	?	intracerebr.	++	?	-	Exitus	MEYER u. THILL (1945)
?	subakute bakt. Endocarditis	Dicumarol	?	?	?	intracerebr.	?	?	-	Exitus	GLUECK (1945)
?	subakute bakt. Endocarditis	Dicumarol	?	?	?	intracerebr.	?	?	-	Exitus	GLUECK (1945)
?	prophylakt. n. Magen-OP	Dicumarol	10 Tg.	?	?	intracerebr.	?	?	-	Exitus	ALLEN (1947)
43 J., weibl.	Verschluß d. A. ret. centr.	Heparin + Dicumarol	11 Tg.	?	?	intracerebr.	++	o.B.	Vit. K ₁ -Injektion	Exitus	DUFF (1949)
68 J., weibl.	Thrombophlebitis	?	?	+	-	intracerebr.	+	o.B.	operat. Entleerg. d. Hämst.	Heilung	HOLUB (1962)
56 J., männl.	cerebrovask. Störungen	Cumarin	1 Monat	+	-	intracerebr.	+	o.B.	-	Exitus	
68 J., weibl.	Lungenembolie + cerebrovask. Störgrn	?	6 Monate	+	-	intracerebr.	+	blutig, xanthochrom	Vit. K-Injektion	Exitus	
51 J., männl.	Thrombangitis in d. Beinen	Cumarin	11 Mon.	+	-	intracerebr.	+	o.B.	Op.-Entleerg. d. Hämst.	Exitus	
68 J., männl.	cerebrovask. Störungen	Cumarin	9 Mon.	+	-	intracerebr. + SAB	+	o.B.	-	Exitus	KRAMER (1962)
72 J., weibl.	venöse Thrombosen	Heparin + Cumarin	4 Mon.	-	-	intracerebr. + SDH	?	o.B.	-	Exitus	
62 J., weibl.	Lungenembolie + Thrombophlebitis	?	1 1/2 Mon.	+	-	intracerebr.	+	o.B.	-	Exitus	
51 J., männl.	Herzinfarkt	?	5 Mon.	+	-	intracerebr.	+	o.B.	op. Entleerg. d. Hämstoms	Exitus	
63 J., männl.	Herzinfarkt	?	17 Mon.	-	-	intracerebr.	+	xanthochrom	-	Exitus	
46 J., männl.	Lungenembolie	Heparin Dicumarol	13 Tage	-	-	intracerebr.	-	blutig	Vit. K-Injektion	Exitus	WRIGHT u. ROTHMAN (1951)
28 J., männl.	subakute bakterielle Endocarditis	Heparin	2 Tage	-	-	intracerebr. + SAB	-	o.B.	-	Exitus	COHEN (1949)
43 J., weibl.	subakute bakterielle Endocarditis	Heparin	10 Tage	-	-	intracerebr. + SAB	-	o.B.	-	Exitus	COHEN (1949)

?	Herzinfarkt	Heparin	10 Tage	?	?	intracerebr.	-	?	Vit.-K-Injektion	Exitus	MAC MILLAN, BROWN (1955)
?	Endocarditis lenta	Cyclocumarol	23 Tage	?	?	intracerebr.	-	?	-	Exitus	MAC MILLAN, BROWN (1955)
?	Thrombose li. Bein	Heparin	7 Tage	?	?	intracerebr.	-	?	-	Exitus	MAC MILLAN, BROWN (1955)
?	Herzinfarkt	Heparin	11 Tage	?	?	intracerebr.	-	?	-	Heilung	MAC MILLAN, BROWN (1955)
44 J. weibl.	Thrombophlebitis	Dicumarol	1 Mon.	-	-	intracerebr.	?	o.B.	Vit.-K-Injektion	Exitus	ANDERSEN (1953)
?	Herzinfarkt	Dicumarol	2 Mon.	?	?	intracerebr.	?	?	Vit.-K-Injektion	Exitus	TULLOCH (1954)
?	Endocarditis lenta	Dicumarol	2 Mon.	?	?	intracerebr. ++		?	Vit.-K-Injektion	Exitus	TULLOCH (1954)
53 J. weibl.	Endocarditis lenta	Heparin	6 Jahre	+	-	intracerebr.	-	o.B.	-	Exitus	WRIGHT (1954)
46 J. männl.	Herzinfarkt	Dicumarol	einige Jahre	-	-	intracerebr.	-	blutig	Vit.-K-Injektion	Exitus	BARRON, FERGUSSON (1959)
?	cerebrovas. Störungen	Dicumarol	?	-	-	intracerebr.	-	?	-	Exitus	BAKER (1961)
?	cerebrovas. Störungen	Dicumarol	?	+	-	intracerebr.	+	?	-	Exitus	BAKER (1961)
?	cerebrovas. Störungen	Dicumarol	?	+	-	intracerebr.	++	?	-	Exitus	BAKER (1961)
?	cerebrovas. Störungen	Dicumarol	?	+	-	intracerebr.	+	?	-	Exitus	BAKER (1961)
50 J. weibl.	Thrombophlebitis	?	?	+	+	intracerebr.	?	?	-	Exitus	LEREBOULLET (1962)
58 J. männl.	Herzinfarkt	?	?	-	-	intracerebr. + intracerebr. belär	?	?	-	Exitus	LEREBOULLET
77 J. weibl.	Herzinfarkt	?	?	+	-	intracerebr. + intracerebr. belär	-	?	-	Exitus	LEREBOULLET
63 J. männl.	Coronarsklerose	?	?	+	+	intracerebr.	-	?	Vit.-K-Injektion	Heilung	LEREBOULLET
63 J. männl.	Coronarsklerose	Pindione	1 Mon.	+	-	intracerebr.	-	o.B.	Vit.-K-Injektion	Heilung	LEVILLAIN (1961)
77 J. weibl.	Herzinfarkt	Heparin Tromexan	6 Mon.	+	-	intracerebr.	-	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
48 J. weibl.	Thrombophlebitis	mehrere AK	12 Mon.	+	-	intracerebr.	+	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
86 J. weibl.	Herzinfarkt	Tromexan	24 Mon.	+	-	intracerebr.	+	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
57 J. männl.	Herzinfarkt	Pindione Tromexan	?	-	-	intracerebr.	+	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
72 J. männl.	Herzinfarkt	Pindione Tromexan	einige Tage	-	-	intracerebr.	?	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
50 J. weibl.	Thrombophlebitis	Heparin Tromexan	3 Wochen	+	-	intracerebr.	-	o.B.	-	Exitus	LEVILLAIN
83 J. weibl.	Schenkelhalsfrakt.	Marcumar	3 Mon.	-	-	intracerebr.	++	?	operative Entleerg. d. Hämatoms	Exitus	KLINGLER (1962)
62 J. männl.	?	Marcumar	einige Jahre	?	?	intracerebr. + SDH	+	?	operative Entleerg. d. Hämatoms	?	IIZUKA (1969)
64 J. männl.	?	Marcumar	einige Jahre	?	?	intracerebr.	?	?	operative Entleerg. d. Hämatoms	?	IIZUKA (1969)
59 J. weibl.	Herzinfarkt	Cumadin	4 Jahre	-	-	intracerebr.	+	o.B.	operative Entleerg. d. Hämatoms	Heilung	DOOLEY PERIMUTTER (1964)
57 J. männl.	Thrombophlebitis	Heparin Warfarin	?	-	-	intracerebr.	+	blutig	operative Entleerg. d. Hämatoms	Heilung	DOOLEY, PERIMUTTER
5 J. männl.	cerebrovasculäre Störungen bei Polycythämie	Heparin Warfarin-Natrium	5 Tage	-	-	intracerebr.	-	blutig	operative Entleerg. d. Hämatoms	Exitus	ABBOTT, STERN (1969)
58 J. männl.	Cerebralthrombose	Dicumarol	?	+	-	intracerebr.	+	o.B.	operative Entleerg. d. Hämatoms	Exitus	ABBOTT, STERN (1969)

Tabelle IV: AK-SDH aus der Literatur

Alter, Geschl.	Indikation	Medikament	Therapiedauer	erhöhter Blutdr.	Trauma	intracran. Blutungskomplikation	Quickwert erniedrigt	Liquorbefund	Therapie	Katamnese	Referenzen
19 J. weibl.	subakute bakt. Endocarditis	Heparin	2 Tage	?	?	SDH	?	?	-	Exitus	KELSON (1938)
40 J. weibl.	subakute bakt. Endocarditis	Liquemin	14 Tage	?	?	SDH + intracerebrale Blutung + SAB	+	?	-	Exitus	FLETCHER (1941)
79 J. weibl.	Thrombose	Dicumarol	21 Tage	+	-	doppelseitiges SDH + SAB	++	xanthochrom-	Bluttransfusionen	Exitus	SHLEVIN (1944)
59 J. männl.	Herzinfarkt	Dicumarol	6 Tage	+	-	SDH	-	xanthochrom, blutig	-	Exitus	NATHANSON (1958)
64 J. männl.	Coronarsklerose	Dicumarol	14 Tage	-	-	doppelseitiges SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
65 J. weibl.	Thrombophlebitis	Dicumarol	45 Tage	-	-	doppelseitiges SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
60 J. weibl.	Lungenembolie	Dicumarol	23 Tage	+	-	SDH + SAB	+	blutig	-	Exitus	BARRON (1959)
56 J. männl.	Herzinfarkt	Phenindione	6 Jahre	-	-	SDH	-	o.B.	op. Entleerung d. SDH	Exitus	EISENBERG (1959)
75 J. männl.	Herzinfarkt	Dicumarol	4 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH + SAB	+	blutig	Vit. K-Gaben op. Entleerung d. SDH	Heilung	PAN (1960)
55 J. weibl.	Thrombose	Tromexan	27 Tage	-	-	SDH	-	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	ROUZAUD (1960)
65 J. männl.	Herzinfarkt	Tromexan	75 Tg.	-	-	SDH	-	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
58 J. männl.	Herzinfarkt	Phenindione	3 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	-	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	GRAYSON (1962)
47 J. männl.	Herzinfarkt	Phenylindandion	7 Mon.	-	+ ?	doppelseitig. SDH	-	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	PAN (1962)
73 J. weibl.	Endocarditis lenta	Dicumarin	?	-	?	SDH	+	blutig	op. Entleerung d. SDH	Heilung	STRANG (1962)
52 J. weibl.	pulmonale Hypertension	Dicumarin	?	-	?	doppelseitig. SDH	++	blutig	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
67 J. männl.	Herzinfarkt	Dicumarin	5 Mon.	-	-	SDH	?	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	WIENER (1962)
74 J. weibl.	Lungenembolie	Dicumarin	6 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	?	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
72 J. männl.	Herzinfarkt	Monocumarin	2 Mon.	-	-	SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
90 J. männl.	Herzinsuffizienz	Monocumarin	1 Mon.	+	+	SDH	++	o.B.	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
64 J. männl.	Herzinfarkt	?	?	-	+	SDH	++	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
71 J. weibl.	Thrombophlebitis	Dicumarin	?	-	-	doppelseitig. SDH	++	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
61 J. männl.	Herzinfarkt	?	5 Mon.	-	-	SDH	?	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	

55 J. männl.	Herzinfarkt	Dicumarol	17 Mon.	-	-	SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	LEFOIRE (1964)
63 J. ?	Lungenembolie	Heparin + Dicumarol	15 Tage	-	-	SDH	?	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
43 J. männl.	Herzinfarkt	Warfarin	9 Mon.	-	-	SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	DOOLEY (1964)
?	Herzinfarkt	?	?	-	-	SDH	?	?	?	Heilung	
65 J. weibl.	Verdacht a. Thrombose	?	15 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	+	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	KLINGLER (1966)
67 J. weibl.	Herzinfarkt	?	11 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	+	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
55 J. männl.	cerebrale Embolie	?	7 Mon.	-	-	SDH	++	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
41 J. weibl.	Carotis int. Verschluss	?	24 Mon.	-	-	SDH	+	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
60 J. weibl.	Coronarsklerose	?	24 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	ANGSTWURM (1967)
54 J. männl.	Verdacht a. Hirnembolie	?	4 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
60 J. männl.	Herzinfarkt	Marcumar	24 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
60 J. männl.	Durchblutungsstörungen	?	72 Mon.	-	-	SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
55 J. männl.	Herzinfarkt	Marcumar	24 Mon.	-	-	SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
64 J. männl.	Herzinfarkt	Phenylindandion	6 Mon.	-	-	SDH	-	blutig xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	HUGUENIN (1967)
66 J. männl.	Herzinfarkt	Marcumar	2 1/2 Mon.	-	+	SDH	+	blutig xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
60 J. männl.	postoperat. Thromboseprophylaxe	Sintrom	3/4 Mon.	-	-	doppelseitig. SDH	?	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
55 J. männl.	Embolie	Marcumar	16 Mon.	-	-	SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
60 J. männl.	Herzinfarkt	Marcumar	24 Mon.	?	+	SDH	+	?	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
63 J. weibl.	Herzinfarkt	Marcumar	12 Mon.	-	+	doppelseitig. SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
62 J. weibl.	Thrombophlebitis	Marcumar	18 Mon.	-	-	SDH	-	blutig xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
62 J. weibl.	cerebrovasculäre Störungen	Phenylindandion	21 Mon.	+	+	SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Exitus	
66 J. männl.	Herzinfarkt	Marcumar	6 Mon.	-	-	SDH	++	o.B.	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
77 J. männl.	Herzinfarkt	Sintrom	36 Mon.	-	+	SDH	++	o.B.	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
65 J. weibl.	Thrombosen	Sintrom	36 Mon.	-	-	SDH	-	?	op. Entleerung d. SDH	Heilung	ZENTENO-ALANIS (1968)
63 J. weibl.	Thrombophleb. + Lungenembolie	Sintrom	1 1/2 Mon.	-	-	SDH	++	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
49 J. männl.	Herzinfarkt	Monocumarin	intermittierend	-	-	SDH	+	xanthochrom	op. Entleerung d. SDH	Heilung	
48 J. männl.	?	Marcumar	3 Mon.	?	?	doppelseitig. SDH	+	?	op. Entleerung d. SDH	?	
57 J. männl.	?	Marcumar	einige Monate	?	?	SDH	?	?	op. Entleerung d. SDH	?	HIZUKA (1969)
63 J. männl.	?	Marcumar	1-2 Jahre	?	?	SDH	++	?	op. Entleerung d. SDH	?	

Tabelle V: Intracerebelläre Blutungen und SAB aus der Literatur

Alter, Geschl.	Indikation	Therapiedauer	Medikam.	erb. Blutdr.	Trauma	intrakran. Blutungskomp.	Liquor-befund	Quickwert	Therapie	Katamnese	Referenzen
?	subakute bakt. Endocarditis	3 Tage	Heparin	?	?	Kleinhirn intracerebellär	?	?	-	Exitus	PRIEST (1946)
59 J. männl.	Herzinfarkt	2 Tage	Warfarin	+	--	intracerebellär	o.B.	+	Vit. K-Injekt.	Exitus	BARRON (1959)
70 J. weibl.	Thrombophlebitis	?	?	-	--	intracerebellär	?	?	-	Exitus	LEREBoullet (1962)
57 J. männl.	?	einige Jahre	Mercu-mar	?	?	intracerebellär	o.B.	-	operative Entleerung	?	IIZUKA (1969)
?	subak. bakt. Endocardit.	10 Tage	Heparin	-	--	SAB	o.B.	-	-	Exitus	FRIEDMAN (1939)
36 J. weibl.	Thrombose	?	Dicumarol	+	--	SAB	?	++	Bluttransfus. Vit. K	Exitus	DUFF (1949)
45 J. männl.	Lungenembolie	12 Std.	Heparin, Dicumarol	-	--	SAB	blutig	?	-	Exitus	ALLEN (1949)
52 J. weibl.	Lungenembolie	2 Mon.	?	-	--	SAB	blutig, xanthochrom +		Bluttransfus. Vit. K	Heilung	ANGSTWURM (1967)
54 J. männl.	cerebrovas. Störungen	12 Mon.	?	-	--	SAB	blutig, xanthochrom -		-	Heilung	ANGSTWURM (1967)
70 J. weibl.	Endocarditis lenta	?	Heparin, Dicumarol	-	--	SAB	o.B.	+	-	Exitus	BARRON (1959)
?	cerebrovas. Störungen	?	Dicumarol	+	--	SAB	?	-	-	Heilung	FISHER (1961)
?	cerebrovas. Störungen	10 Monate	?	-	--	SAB	?	+	-	Heilung	GROCH (1961)

Die ersten Berichte über intrakranielle Blutungskomplikationen nach oder während einer AK-Therapie stammen von FRIEDMAN (22) und KELSON (36) aus dem Jahre 1939. Ein Jahr später folgten die Veröffentlichungen FLETCHERS (20). Eine der ersten Arbeitsgruppen, die zusammenfassend über eine größere Zahl von Patienten berichteten, waren ALLEN und Mitarbeiter (4). Sie beobachteten in einem Kollektiv von 374 Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen mit Antikoagulantien behandelt wurden, 3 intracerebrale Blutungskomplikationen, von denen zwei wegen ungenügender Angaben tabellarisch nicht erfaßt werden konnten.

Wie bereits einleitend erwähnt, häufen sich mit zunehmender Applikation von Antikoagulationen (AK) die Berichte über hämorrhagische Komplikationen. Auffallend ist die relativ gleichmäßige Komplikationsrate der intracerebralen Blutungen und der SDH. Die Letalität dieser beiden Blutungskomplikationen unterscheidet sich allerdings deutlich. Sie liegt bei den Intracerebralblutungen bei 82,5 % und bei den SDH bei 29,5 %. Dieser Unterschied könnte darin begründet liegen, daß von den 51 SDH in 41 Fällen ein operativer Eingriff vorgenommen wurde, während bei den 57 Intracerebralhämatomen nur in 12 Fällen eine operative Behandlung möglich war.

Ein weiterer Grund für die unterschiedliche Prognose dieser beiden Blutungskomplikationen kann in dem Verlauf des Krankheitsbildes gesehen werden: Während die intracerebralen Blutungen in den meisten Fällen mit einem akuten apoplektiformen Krankheitsbild verlaufen, ist dies bei den SDH seltener der Fall, denn 33 der SDH verliefen subakut oder chronisch. HUGUENIN (32) weist ebenfalls auf die günstige Prognose solcher SDH hin.

Die Erklärung der unterschiedlichen Operationsraten bei den Intracerebralhämatomen und den SDH liegt darin, daß viele der Patienten mit intracerebralen Blutungen unmittelbar nach Eintritt der Blutung ad exitum kommen und somit einer Operation entzogen sind. Außerdem sind die SDH aufgrund ihrer Lokalisation operativ besser angehebbar als die intracerebralen Blutungen.

Subarachnoidalblutungen, die im Zusammenhang mit einer AK-Therapie entstehen, haben ebenfalls eine ungünstige Prognose. Von den 8 in der Literatur besprochenen SAB (s. Tab. V) endeten 4 letal. Auch ANGSTWURM (6) berichtet über eine Letalität von 50 %. Er sieht die Ursache dieser schlechten Prognose einer solchen Blutungskomplikation darin, daß die meisten SAB mit einem erhöhten Blutdruck und mit einem unter den therapeutischen Bereich erniedrigten Quickwert verbunden sind. Allerdings wird diese Beobachtung von vielen Autoren nicht bestätigt.

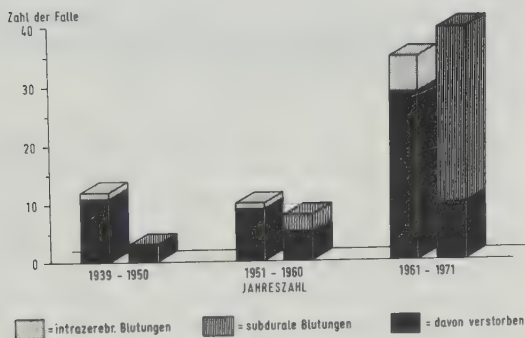
Obwohl sich die Zahl der intrakraniellen Blutungskomplikationen im letzten Jahrzehnt um 61 Fälle gegenüber dem Zeitraum zwischen 1951 - 1960 erhöht hat, so fällt doch auf, daß es zu einer relativ großen Abnahme der Letalität gekommen ist (s. Abb. 3). Während die Letalitätsrate in der Zeit von 1951 bis 1960 noch bei 80 % lag, ist sie in den letzten zehn Jahren auf immerhin 50 % abgesunken. Jedoch muß hinzugefügt werden, daß die Letalität der intracerebralen Hämatome immer noch bei 83 % liegt, sich also von der Gesamtletalität dieser Blutungskomplikation nicht unterscheidet, während die SDH in den letzten zehn Jahren nur noch eine Letalität von 25 % aufweisen, so daß der Rückgang auf 50 % in erster Linie im Zusammenhang mit den prognostisch günstiger verlaufenden SDH zu sehen ist.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die intracerebralen, die subarachnoidalen und die intracerebellären Blutungen infolge einer AK-Therapie eine wesentlich ungünstigere Prognose haben, als die SDH, insbesondere, wenn diese subakut oder chronisch verlaufen.

Abbildung 3:

Häufigkeit intrakranieller A.K.-Blutungen in der Zeit von 1939 - 1971

(nach Literaturangaben)



IV. Diskussion

1. Häufigkeit der hämorrhagischen Komplikationen (s.Tab.VI)

Wie bereits einleitend erwähnt, kommt es nicht selten zu Blutungskomplikationen während der Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten. So beobachtete ALLEN (4) in einem Kollektiv von 374 mit Antikoagulantien behandelten Patienten (Ak-Pat.) 31 (8,5 %) Blutungen, wobei es sich in 3 Fällen (0,8 %) um Hämorrhagien intrakranieller Art handelte. MAC MILLAN und BROWN (45) berichten von 28 (5,8 %) Blutungskomplikationen in einer Gruppe von 489 AK-Pat. Bei drei dieser Patienten (0,6 %) ließen sich post-mortem intrakranielle Blutungen nachweisen.

Eine wesentlich höhere Blutungsrate wurde von TULLOCH und Mitarbeitern (69) veröffentlicht. In einem Krankengut von 227 AK-Pat. kam es zu 70 Blutungskomplikationen bei 43 Patienten (18,9 %); davon verliefen 3 (1,3 %) intrakraniell. Aus der Veröffentlichung von BEAUMONT und TARRIT (10) geht hervor, daß es unter 1500 AK-Pat. zu insgesamt 99 hämorrhagischen Komplikationen (6,6 %) kam, darunter befanden sich 6 (0,4 %) im intrakraniellen Bereich. In einem Krankengut von 119 AK-Pat. konnte BJERKELUND (11) 37 Blutungen beobachten, 4 Patienten zeigten das klinische Bild einer intrakraniellen Blutung. Aus den Mitteilungen Mc DEVITS und Mitarbeitern (47) ist eine Blutungsfrequenz von 30 % zu entnehmen. Sie behandelten 100 Patienten mit Antikoagulantien, wobei es zu 30 Blutungszwischenfällen kam, verbunden mit 5 intrakraniellen Hämorrhagien (5 %). Bei einer durchschnittlichen Thera-piedauer von 1,104 Pat.-Monaten ereigneten sich in dem 195

AK-Pat. umfassenden Krankengut FISHERS (18) insgesamt 78 (40 %) hämorrhagische Komplikationen, 5 (2,5 %) waren intrakranieller Natur. Die Beobachtungen KRAMERS (37) decken sich nahezu mit denen BEAUMONTS. So lag bei 1850 AK-Pat. eine Blutungsfrequenz von 6,4 % vor, die der intrakraniellen Blutungen betrug 0,4 %. 1626 von ASKEY (7) zusammengestellte AK-Pat. (s. Tab. VII) zeigten eine Komplikationsrate von 5,6 %. In 30 Fällen verlief diese Komplikation intrakraniell (1,85 %).

Tabelle VI:

HÄUFIGKEIT VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN BEI
ANTIKOAGULANTIENBEHANDLUNG

AUTOR	JAHR	Mit Antikoagulantien behandelte Patienten	Blutungskomplik. insges.		Intrakranielle Blutungen	
			Anzahl	%	Anzahl	%
ALLEN et al.	1942	374	31	8,5%	3	0,8%
Mc MILLAN u. BROWN	1953	489	28	5,8%	3	0,6%
TULLOCH u. WRIGHT	1954	227	43	18,9%	3	1,3%
BEAUMONT u. TARRIT	1955	1500	99	6,6%	6	0,4%
BJERKELUND	1957	119	37	31,9%	4	3,3%
Mc DEVITT et al.	1958	100	30	30,0%	5	5,0%
FISHER	1961	195	78	40,0%	5	2,5%
KRAMER	1962	1 850	118	6,4%	7	0,4%
ASKEY	1966	1 626	91	5,6%	30	1,85%
GESAMT		6 480	555	8,5%	66	1,0%

Tabelle VII in verkürzter Form aus ASKEY (7)

Blutungskomplikationen während Langzeit-AK-Therapie						
Indikation	Zahl der Pat.	intrakranielle Blutungen		gastro.-int. Blutungen		andere Blutungen
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl
cerebro- vaskuläre Erkrankung	287	8	2,8	16	5,6	2
Erkrankungen der Coronarien	973	15	1,5	29	2,9	5
verschied. Krank- heiten	366	7	1,9	11	3	2
<u>Total</u>	<u>1626</u>	<u>30</u>	1,9	<u>56</u>	3,4	<u>9</u> 0,6

Nur 7 (4,5 %) Blutungen bei 155 AK-Pat. wurden von HAAN (28) beobachtet. Keine Blutung ereignete sich im ZNS. Die 12 von HUGUENIN (32) veröffentlichten Subduralhämatome nach einer AK-Therapie entsprachen 4,8 % der an seiner Klinik behandelten SDH.

Im Krankengut der Neurochirurgischen Universitätsklinik Erlangen befanden sich unter 150 behandelten intrakraniellen Blutungen lediglich 4, die sich auf eine AK-Therapie zurückführen ließen.

Die Häufigkeitsangaben über Blutungskomplikationen unterscheiden sich also beträchtlich. Sie schwanken zwischen einer Blutungsrate von 30 % bis 4,5 %, im intrakraniellen Bereich zwischen 5 % und 0,4 %. Diese Unterschiede finden ihre Erklärung darin, daß den Autoren ein unterschiedliches Beobachtungsgut mit ganz verschiedenen Indikationen

zur Verfügung stand. Hinzu kommt, daß Beobachtungszeitraum und Therapiedauer in unterschiedlicher Weise berücksichtigt wurden.

Orientierend könnten größere statistische Publikationen wie die BEAUMONTS (10), KRAMERS (37) und ASKEYS (7) sein:

Ebenso wie sich ihre Angaben hinsichtlich der allgemeinen hämorrhagischen Komplikationen nahezu decken (6,6 %, 6,4 % und 5,6 %), unterscheiden sie sich auch in bezug auf die intrakraniellen Blutungen nur geringfügig (0,4 %, 0,4 % und 1,85 %). Ein ähnliches Bild ergibt sich auch aus der Mitteilung MAC MILLANS und BROWNS (45). So kann an dieser Stelle noch einmal festgestellt werden, daß die intrakraniellen Blutungen während oder unmittelbar nach einer AK-Therapie nur einen geringen Prozentsatz aller Blutungskomplikationen ausmachen.

2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Im eigenen Krankengut liegt das Alter der Patienten zwischen 44 und 63 Jahren. Es handelt sich in allen 4 Fällen um Männer, wobei zweimal ein Herzinfarkt Indikation zur AK-Therapie war. Ähnliche Angaben werden von HUGUENIN (32) und ANGSTWURM (6) gemacht. HUGUENIN gibt ein Durchschnittsalter von 60 - 70 Jahren an, wobei das männliche Geschlecht überwiegt. Diese Tatsache erklärt er dadurch, daß die häufigste Indikation zur AK-Therapie ein Herzinfarkt oder eine Angina pectoris ist und diese beiden Erkrankungen am häufigsten bei Männern auftreten. Nach den Mitteilungen ANGSTWURMS liegt der Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren. Auch er betont, daß die männlichen Patienten überwiegen, wobei eine unterschiedliche Altersverteilung für die beiden Geschlechter nicht besteht.

In den übrigen Angaben erstreckt sich das Alter der Patienten von 5 bis 88 Jahre. Der Altersgipfel liegt bei den SDH zwischen 60 und 70 Jahren und bei den intracerebralen Blutungen liegt er zwischen 50 und 60 Jahren (s. Abb. 4)

Ähnliche Angaben machen GROCH (25), IIZUKA (34), KRAMER (37) und WIENER (71). Eine derartige Altersverteilung findet ihre Erklärung in der Indikationsstellung zur AK-Therapie: In den meisten Fällen ist die AK-Therapie - erfordernde Grundkrankheit, wie z.B. eine Angina pectoris, ein Herzinfarkt oder cerebrovaskuläre Störungen, mit einer generalisierten Gefäßveränderung verbunden; diese wiederum tritt vermehrt bei älteren Menschen auf.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ergibt sich, daß die Zahl der männlichen Patienten überwiegt. Auch hier läßt sich die Indikationsstellung als Erklärung heranziehen, denn Angina pectoris, Herzinfarkt und cerebrovaskuläre Störungen treten bevorzugt bei Männern auf.

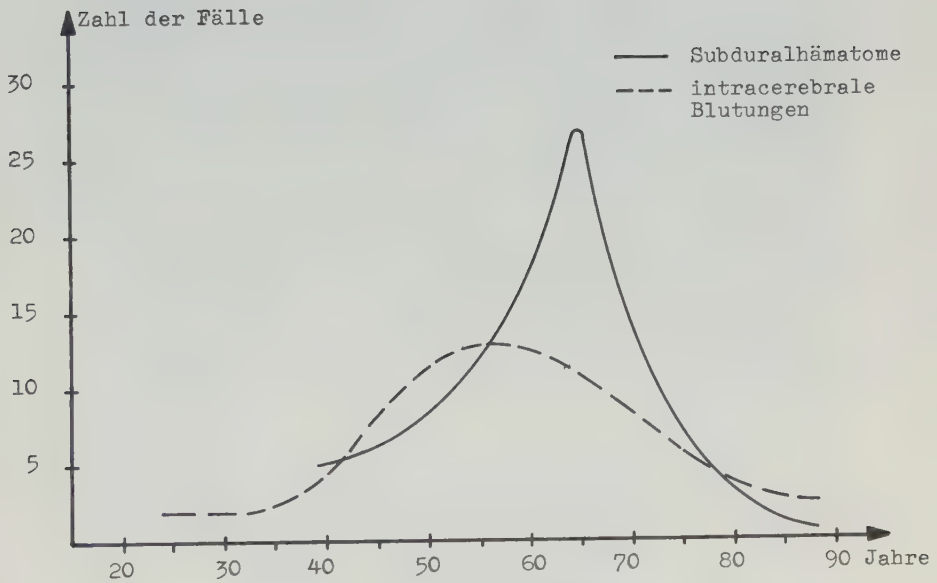
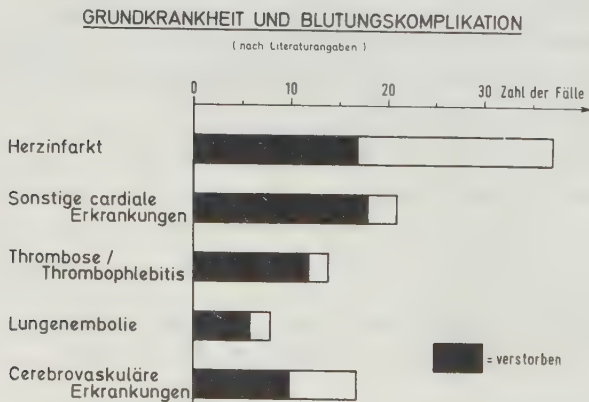


Abb. 4: Altersverteilung der subduralen und intracerebralen Blutungskomplikationen

3. Indikationen und Kontraindikationen zur AK-Therapie,
die zu einer intrakraniellen Blutungskomplikation
fürten

Die graphische Darstellung in Abb. 5 der Indikationsstellung zur AK-Therapie bestätigt, was bereits in der Einleitung erwähnt wurde, nämlich daß die Herz- und Gefäß-erkrankungen die häufigste Indikation für eine AK-Therapie darstellen. Es ließen sich aus der Literatur folgende Zahlen zusammenstellen: In 37 Fällen war ein Herzinfarkt (III) Indikation zur AK-Therapie, eine Endocarditis (II) unterschiedlicher Genese führte in 19 Fällen zur AK-Therapie, 18mal lag eine cerebrovaskuläre Erkrankung (I) vor, bei 12 Patienten wurde aufgrund einer Thrombophlebitis (IV) eine AK-Therapie durchgeführt, 8 Patienten wurden wegen einer Lungenembolie (V) antikoaguliert, 7 wegen einer Thrombose (VI) und 4 wegen einer Coronarsklerose.

Abbildung 5:



Außerdem waren u.a. folgende Indikationen angegeben: Allgemeine Durchblutungsstörungen, pulmonale Hypertension, prophylaktisch nach Schenkelhalsfraktur und nach einer Magenoperation. Zu berücksichtigen ist, daß bei vielen Mitteilungen die Indikationsangabe fehlt. Weiterhin geht aus der Zusammenstellung der Indikationen hervor, daß bei einer AK-Therapie von Endocarditiden die höchste Sterblichkeit vorliegt. Dies gilt allerdings nur für intracerebrale Blutungen und SDH. Sie beträgt 89,5 %. Eine kritische Feststellung in Bezug auf die AK-Behandlung dieses Grundleidens geht schon aus der Arbeit ALLENS (4) hervor, der aufgrund seiner Beobachtungen zu dem Schluß kam, daß insbesondere Endocarditiden zu Spontanblutungen neigen, so daß eine AK-Therapie die bereits bestehende Blutungsneigung fördere, und es leicht zu Antikoagulantienblutungen (AK-Blutungen) kommen kann. Dennoch kam es in dem Zeitraum zwischen 1940 bis 1950 zu einem weitgehenden Gebrauch von Antikoagulantien bei der Behandlung von Endocarditiden. Häufig war diese Therapie verbunden mit einer Sulfonamidbehandlung (35,20), die eine Steigerung des gerinnungshemmenden Effektes der AK bewirkt (17,32), da die Applikation von Sulfonamiden zu einer Schädigung der Darmflora führt, wodurch es zu einem Vitamin K-Mangel kommt. Inzwischen ist die Behandlung von Endocarditiden mit AK nahezu eingestellt, nachdem BARRON und FERGUSON (9) 1958 noch einmal auf die hohe Komplikationsrate hingewiesen haben. Die letzte Mitteilung stammt von STRANG (68) aus dem Jahre 1962.

Eine geringere Letalität zeigen die intrakraniellen Blutungskomplikationen bei der AK-Therapie von Herzinfarkten. Sie liegt bei 51,5 %. WRIGHT (73) beobachtete z.B. eine Abnahme der Sterblichkeit mit AK behandelter Herzinfarktpatienten um ein Drittel gegenüber nichtbehandelter Patienten und eine Abnahme thromboembolischer Komplikationen um die Hälfte. Trotz des positiven Effektes, die eine

AK-Therapie auf dieses Grundleiden ausübt, sollten diese Zahlen zu bedenken geben.

Häufig haben die Blutungskomplikationen ihre Ursache darin, daß die AK reflexartig von den behandelnden Ärzten bei dem Vorliegen eines Herzinfarktes appliziert werden, wobei andere Krankheiten, die zu den Kontraindikationen zählen könnten, wie z.B. eine Leberschädigung oder eine Niereninsuffizienz, übersehen werden. Hinzu kommt oft die mangelnde Intelligenz der Patienten, die eine AK-Therapie in Frage stellen sollte.

Wohl am umstrittensten ist die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen mit AK. Die Zusammenstellung aus dem Schrifttum ergab eine Letalität von 72 % der intrakraniellen AK-Blutungen während oder nach einer AK-Therapie dieses Grundleidens. Sowohl dieser Prozentsatz als auch die Gesamtzahl der intrakraniellen Blutungskomplikationen bei dieser Indikation läßt einen generellen Gebrauch von AK bei cerebrovaskulären Erkrankungen nicht empfehlenswert erscheinen. Differentialdiagnostisch sollte in jedem Fall ein okklusiver Gefäßprozeß, ein kürzlich erlittener Hirninfarkt vor dem Beginn einer AK-Therapie ausgeschlossen werden. Daß dies mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, betonen bereits BAKER (8), ABBOTT (1), HYLAND (33) und SCHÄFER (61).

Durchaus positiv beurteilt WRIGHT (72) die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen mit AK, obwohl auch er eine relativ große Zahl cerebraler AK-Blutungen beobachtete, die sich bei dieser Therapie ereigneten; eine ähnliche Mitteilung stammt von McDEVITT (46). Ihm erscheint eine AK-Therapie sinnvoll bei Patienten mit den Symptomen einer cerebralen Thrombose oder Embolie. In seinem Krankengut zeigte sich, daß die Rate rezidivierender cerebraler

thromboembolischer Komplikationen bei Patienten, die nicht mit AK behandelt wurden, um das Zehnfache gegenüber den behandelten gesteigert war.

Einen besonders günstigen Einfluß der AK-Therapie beobachtete MILLIKAN (49) erstens bei Thrombosen im Bereich des Vertebralis-Basilaris-Systems und zweitens bei einem fortschreitenden Verschuß des Carotissystems. Nur 8 % der mit AK behandelten Patienten der ersten Gruppen verstarben gegenüber 50 % der nicht behandelten. In der zweiten Gruppe entwickelte sich bei nur 6 % der AK-Patienten eine Hemiplegie im Gegensatz zu 35 % der Kontrollgruppe. Bei bereits bestehender Hemiplegie oder vollständiger Amaurose lehnt MILLIKAN eine AK-Therapie ab, da diese nur prophylaktischer Natur sein kann. Ablehnend gegenüber einer AK-Therapie bei einer okklusiven cerebralen Gefäßerkrankung äußert sich FISHER (18,19), denn in dem von ihm beobachteten Krankengut zeigt sich kein Unterschied in der Letalität zwischen AK-Patienten und den unbehandelten Patienten. Positiv hingegen bewertet er eine AK-Therapie bei cerebralen Thrombosen. Sie setzt die Zahl intermittierender rezidivierender cerebraler Insulte und die thrombotisch bedingter cerebraler Infarkte herab. Ähnliche Beobachtungen gehen aus den Mitteilungen BAKERS (8) hervor. Einschränkung bemerkt BAKER jedoch, daß wegen der erhöhten Letalitätsrate aufgrund einer intrakraniellen Blutungskomplikation (19 % der behandelten Patienten verstarben infolge einer solchen Komplikation gegenüber nur 6 % der nicht behandelten) die günstigen Auswirkungen einer AK-Therapie cerebrovaskulärer Erkrankungen nicht zur Geltung kommen. MARSHALL (46) kommt zu dem Ergebnis, daß eine AK-Therapie bei arteriosklerotisch bedingten cerebralen Durchblutungsstörungen weder in der akuten Phase noch im weiteren Verlauf der Krankheit einen günstigen

Effekt aufweist im Vergleich mit nicht behandelten Patienten. GROCH (25) betont, daß nur eine geringe Zahl von Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen für eine AK-Therapie geeignet ist. Sie bieten mehr Kontraindikationen als Patienten mit anders lokalisierten Gefäßerkrankungen, so daß immer die Gefahr einer Blutungskomplikation besteht.

Hinsichtlich der negativen Beurteilung der AK-Therapie bei cerebrovaskulären Störungen sind die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten MOYES (50) und FRAZIERS (21) bemerkenswert. Es zeigte sich, daß eine AK-Therapie die Zahl cerebraler Infarkte durch Embolien, bei Hunden experimentell erzeugt, nicht verringern konnte. MOYES stellte fest, daß hämorrhagische Infarkte viel häufiger bei den mit AK behandelten Hunden als bei den nicht behandelten Hunden auftraten. Weiterhin ergaben FRAZIERS Tierversuche, daß die Blutungsintensität bei den AK-Hunden nicht erhöht war: Das hämorrhagische Infarktgebiet machte bei 8 von 18 Hunden der Kontrollgruppe und bei 13 von 20 der AK-Hunde 90-100 % des gesamten Infarktgebietes aus. Auch unterschied sich das Verhältnis Infarktgebiet/Gesamthemisphäre nicht. Bei der Beurteilung dieser Arbeiten ist allerdings zu beachten, daß bei den Hunden ein gesundes Gefäßsystem vorlag, während in vivo meistens neben einer Embolie noch eine generalisierte Gefäßwandveränderung vorliegt.

In Fall I der eigenen Kasuistik wurde aufgrund einer relativ unklaren Indikationsdiagnose eine AK-Therapie durchgeführt; es ließ sich angiographisch kein obliterierender intrakranieller Gefäßprozeß nachweisen. Ein Angiom oder ein Aneurysma lag auch nicht vor, so daß die SAB durchaus im Zusammenhang mit der Marcumarbehandlung zu sehen ist. Es erscheint fraglich, ob in diesem Fall eine AK-Therapie notwendig war; die kurzzeitige Schwäche des rechten Armes mit Parästhesien ist sicherlich nicht unbedingt Indikation zur AK-Therapie.

Aus den unterschiedlichen Beurteilungen einer AK-Therapie bei cerebrovaskulären Erkrankungen der einzelnen Autoren ergibt sich die Konsequenz, daß die Behandlung dieser Er-

krankung mit AK nur prophylaktisch sein kann. Eine fibrinolytische Wirkung bei bereits bestehendem thrombotischen Gefäßverschuß besitzt eine AK-Therapie nicht (61,34,37).

Antikoagulantien vom Cumarintyp wie z.B. das Marcumar bewirken eine Hemmung der Prothrombin- (Faktor V, VII, X-) Synthese. Zur Behandlung einer Thromboembolie sind sie unwirksam. Heparin hingegen besitzt ein viel größeres Spektrum der Gerinnungshemmung einschließlich geringer thrombolytischer Wirkung und ist daher zur Behandlung einer Thromboembolie bedingt geeignet. Das Mittel der Wahl einer Behandlung von Thromboembolien ist die Streptokinase, die fermentativ thrombolytisch wirksam ist. Nach ausreichender Wirksamkeit dieser Therapie kann eine kurzzeitige Nachbehandlung dieser Therapie kann eine kurzzeitige Nachbehandlung mit Heparin oder eine langzeitige mit Cumarinen durchgeführt werden.

Bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit AK sollte außerdem eine weitgehende Differentialdiagnose betrieben werden! Nur so erscheint es möglich, die Zahl intrakranieller Antikoagulantienblutungen bei dieser Indikationsstellung zu reduzieren.

Auch die übrigen oben aufgeführten Indikationen zeigen eine relativ hohe Sterblichkeit. So liegt die Letalität der Thrombophlebitiden nach intrakranieller AK-Blutung bei 67 %, die der Patienten mit einer Lungenembolie als Indikation zur AK-Therapie bei 62,5 %; keiner der Patienten mit einer Coronarsklerose verstarb aufgrund der intrakraniellen Blutungskomplikation gegenüber 43 % der Patienten, die wegen einer Thrombose antikoaguliert wurden.

Für die sieben angegebenen Indikationen ergibt sich somit eine durchschnittliche Letalität von 64,5 % nach einer intrakraniellen Blutungskomplikation. Es zeigt sich weiterhin, daß auch nach der Aufgliederung der Blutungskomplikationen unter dem Aspekt der Indikationsstellung die Letalität der intracerebralen Blutungen und der SAB am höchsten ist.

Aus dieser Zusammenstellung kann der Schluß gezogen werden, daß die Prognose intrakranieller Blutungskomplikationen nach der Behandlung von Herzinfarkten, einer Coronarsklerose und extrakranieller Thrombosen mit AK am günstigsten ist; die Sterblichkeit dieser 3 Grundleiden liegt um nahezu 30-40 % unter der der übrigen 4 Indikationen (Endocarditis, Lungenembolie, cerebrovaskuläre Störungen, Thrombophlebitis). Die Ursache dieses signifikanten Unterschiedes mag ihre Erklärung darin finden, daß erstens das allgemeine Krankheitsbild bei Indikation I, II, V und IV schwerer ist als bei den übrigen und daß zweitens mit diesen Indikationen, II vielleicht ausgenommen, eine schwere allgemeine Gefäßveränderung verbunden ist.

Bezüglich der Kontraindikationen sei noch einmal auf Tab. I b hingewiesen. Ebenso wie FISCHER (17) unterscheidet auch HAAN (28) zwischen einer absoluten und einer relativen Kontraindikation. Während die absoluten Kontraindikationen eine AK-Therapie völlig ausschließen, ist diese bei dem Vorliegen einer relativen Kontraindikation dann möglich, wenn regelmäßig und in kurzen Abständen die Gerinnungsverhältnisse kontrolliert werden. Zu den absoluten Kontraindikationen zählt HAAN eine schwere Cerebralsklerose, rezidivierende cerebrale Infarkte, da immer die Gefahr einer Blutung in den Erweichungsherd besteht, stark schwankende Blutdruckwerte, wenn der systolische Wert bis über 200 mmHg ansteigt, einen Dauerhochdruck sowie Endocarditiden jeder Genese. Eine schwere allgemeine Gefäßsklerose rechnet HAAN z.B. zu den relativen Kontraindikationen. Erwähnt werden sollte an dieser Stelle auch die Aufzählung mit AK interferierender Medikamente insbesondere Sulfonamide, Antibiotika, Pyrazolone und Acetylsalicylsäure, die eine Senkung der Cumarintoleranz bewirken(17). Bei gleichzeitiger diuretischer Therapie und bei einer Behandlung mit Schilddrüsenhormon sollte eine AK-Therapie sehr vorsichtig durchgeführt werden (30).

Auch die Mitteilungen PANS (55) erscheinen in diesem Zusammenhang interessant. Nach seiner Meinung werden bei einer AK-Therapie die die Gerinnungshemmung steigernden Faktoren wie Infektionen, Vitamin C-Mangel und Diarrhoe, nicht genügend berücksichtigt.

4. Ätiologie und Pathogenese der intrakraniellen

AK-Blutungen

In keinem Fall der eigenen Kasuistik war eine Erniedrigung des Quickwertes unter den therapeutischen Bereich, in der Literatur mit 15 - 30 % angegeben, festzustellen. Die geringe Zahl der Fälle läßt zwar einen definitiven Schluß nicht zu, sie steht aber in Übereinstimmung mit 32 % der intrakraniellen Blutungen aus der zugänglichen Literatur, die sich ebenfalls bei therapeutischen Quickwerten ereigneten und die außer der durch AK hervorgerufenen Hypokoagulabilität keinen weiteren blutungsfördernden Faktor aufwiesen. Berücksichtigt werden sollte allerdings entsprechend der Altersverteilung (siehe Abb. 4) eine mögliche degenerative Gefäßwandveränderung, die eine Blutung entscheidend begünstigen kann, worauf noch später einzugehen sein wird.

Tabelle VIII: Intrakranielle Blutungskomplikation bei Hypertonus und unter den therapeutischen Bereich erniedrigte Prothrombinwerte

	intracerebrale Blutungen	S D H	S A B	Kleinhirnblutungen	Gesamtzahl der Blutungen
I	6 4 $\frac{1}{1}$	2 2 $\frac{1}{1}$	1 - $\frac{1}{1}$	- - $\frac{1}{1}$	9 6 $\frac{1}{1}$
II	10 8 $\frac{1}{1}$	23 5 $\frac{1}{1}$	3 1 $\frac{1}{1}$	- - $\frac{1}{1}$	36 14 $\frac{1}{1}$
I+II	13 12 $\frac{1}{1}$	4 3 $\frac{1}{1}$	1 1 $\frac{1}{1}$	1 1 $\frac{1}{1}$	19 17 $\frac{1}{1}$

I: Hypertonus

II: Unter therapeutischen Bereich erniedrigte Prothrombinwerte

Aus Tabelle VIII geht hervor, daß bei 36 intrakraniellen AK-Blutungen, die in 14 Fällen zum Tode führten, die AK-Therapie zu einer therapeutisch nicht mehr vertretbaren Hypokoagulabilität führte. Das entspricht 40 % aller Fälle des durchgesehenen Schrifttums, bei denen eine Angabe des Quickwertes vorlag. Diese Angaben decken sich in etwa mit denen ANGSTWURMS (6); er beobachtete 30 % intrakranieller AK-Blutungen bei zu stark erniedrigtem Koagulationspotential. HUGUENIN (32) sieht in 40 - 50 % der AK-SDH eine Folge zu starker Gerinnungshemmung, und BEAUMONT (10) glaubt in 50 % der von ihm zusammengestellten Quickwert zu sehen. Daß die Hypokoagulabilität - mag sie im therapeutischen Bereich oder darunter liegen - nicht unbedingt der einzige blutungsverursachende Faktor sein muß, ist aus diesen Zahlen ersichtlich. Nicht nur von den drei oben erwähnten Autoren sondern auch von IIZUKA (34), ROUZAUD (60), COHEN (12) und ASKEY (7) wird eine Gefäßwandveränderung als primäre Blutungsursache diskutiert, wobei die AK-Therapie-bedingte Hypokoagulabilität lediglich das Ausmaß der Blutungen steigert, so daß viele dieser Blutungskomplikationen letal enden. Diese Gefäßwandveränderung ist häufig traumatisch, auch durch Bagatell- oder Mikrotraumata, wie sie u.a. von NATHANSON (51) angenommen werden, entzündlich oder degenerativ bedingt. Eine Läsion der Gefäßwände im Zusammenhang mit einem erhöhten Blutdruck scheint wohl neben der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderung am häufigsten aufzutreten. Sicherlich hätte es bei vielen dieser Patienten auch ohne eine AK-Therapie zu einer in der Intensität allerdings geringeren intrakraniellen Blutung kommen können. Insgesamt ließen sich aus der Literatur 9 Fälle entnehmen, deren Quickwerte zwar im therapeutischen lagen, ein bestehender Hypertonus jedoch als Ursache der intrakraniellen Blutung anzusehen ist. Wie entscheidend für die Pathogenese intrakranieller AK-Blutungen ein erhöhter

Blutdruck sein kann, geht aus weiteren 19 Fällen hervor, bei denen zusätzlich noch eine zu starke Hypokoagulabilität bestand. 17 dieser Patienten verstarben, so daß entsprechend dieser Zahlen und auch der, bei denen ein Hypertonus bei therapeutischem Quickwert vorlag, die Prognosen solcher intrakranieller AK-Blutungen als nahezu infaust angesehen werden müssen. Die Beobachtungen FISHERS (19) widersprechen allerdings diesem Schluß. Nach seiner Ansicht kann eine AK-Therapie auch bei hypertensiven Patienten durchgeführt werden, wenn es möglich ist, den Quickwert im oben angegebenen Bereich zu halten. Zusätzlich empfiehlt er für eine Großzahl solcher Patienten eine gleichzeitige antihypertensive Therapie. Diese Empfehlung mag eine gewisse Berechtigung haben, dürfte aber, wie in vielen Fällen aus der Literatur zu entnehmen ist, aufgrund zu unregelmäßiger und zu ungenügender Kontrollen Gerinnungsverhältnisse scheitern. So berichtet PASTOR (54) z.B., daß die Zahl der AK-Blutungen bei ambulanten Patienten dreimal höher ist als bei den hospitalisierten Patienten.

Über weitere Entstehungsmöglichkeiten einer AK-Blutung wird von COHEN (12), SHLEVIN (63) und GROCH (26) berichtet. COHEN ist, nachdem er postmortem in mehreren Fällen (AK-Therapie bei Endocarditis) multiple embolische Infarktbezirke im Cerebrum nachweisen konnte, der Meinung, daß einer intrakraniellen AK-Blutung in jedem Fall ein ischämischer Insult mit nachfolgender Malacie vorausging. Zur Blutung kommt es deshalb, weil in dem erweichten Areal die die Gefäße umgebende Konsistenz des Hirngewebes vermindert ist, so daß intravaskuläre Druckschwankungen zu einer Ruptur des Gefäßes führen. Weiterhin hält C. eine Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände durch Heparin für durchaus möglich. Da das Heparin (nicht die Cumarine!) einen Anti-Serotonin-Effekt hat, also gefäßdilatierend

wirkt, besitzt sowohl die Mitteilung COHENS als auch die folgende SHLEVINS ihre Berechtigung. SHLEVIN stellte autoptisch bei mehreren AK-Patienten eine allgemeine Gefäßdilatation fest. Daraus zog er den Schluß, daß es sich bei den AK-Blutungen um Diapedeseblutungen durch die aufgrund der Dilatation auseinander gewichenen Gefäßwandzellen handeln könne.

Allerdings konnte SHLEVIN auch nachweisen, daß Cumarine ebenfalls zu einer Gefäßdilatation führten. Er beobachtete es bei Hunden, die an einer Überdosis Dicumarol verstarben.

Nach Ansicht GROCHS bewirkt eine AK-Therapie nicht nur eine Erniedrigung des Quickwertes sondern auch eine Konzentrationsabnahme von Faktor X. So kann es bereits zu AK-Blutungen kommen, wenn der Prothrombinspiegel noch im therapeutischen Bereich liegt, da der Gerinnungsablauf schon an einer anderen Stelle gestört ist.

Einen weiteren Blutungsmechanismus könnte man möglicherweise bei der Anwendung von Heparin in der fibrinolytischen Wirkung dieser Substanz sehen. Sollte dieser Effekt tatsächlich bei einer Heparintherapie vorliegen, so könnte im Zusammenhang mit den Angaben GROTES (27) und WIEZCOREKS (70) hierin die Ursache sowohl für einen Teil der Heparinblutungen als auch für die Dicumarol- oder Marcumarblutungen, denen initial eine Heparintherapie vorausging (z.B. Fall IV), liegen. GROTE nimmt weiterhin an, daß die Fibrinogenspaltprodukte gefäßtoxisch wirken könnten, so daß hämorrhagische Diathesen durch die geschädigten Gefäßwände möglich werden. WIEZCOREK gibt an, daß aufgrund einer gesteigerten Fibrinolyse eine erhöhte Vulnerabilität der Gefäße möglich ist, so daß es in solchen Fällen leicht zu einer Blutung kommen kann (siehe auch 12).

Hinsichtlich der Pathogenese bieten sich eine Vielzahl von Erklärungsmöglichkeiten an. Sie beruhen entweder auf statistische Erhebungen, autoptischen Befunden oder tierexperimentellen Ergebnissen. Zusammenfassend sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die AK-Therapie-bedingte Hypokoagulabilität in den wenigsten Fällen der prädisponierende Faktor einer intrakraniellen Blutung ist. Zusätzlich sind häufig andere Faktoren vorhanden, die entscheidend dazu beitragen, daß es zu einer solchen Blutung kommt.

5. Verteilung der Antikoagulantienpräparate bei den intrakraniellen Blutungskomplikationen

Aus der Literatur war es möglich, 89 Angaben über das gerinnungshemmende Medikament zu entnehmen, mit dem die intrakranielle Blutung im Zusammenhang zu sehen ist (siehe Tabl. III - V). Folgende Präparate wurden verabreicht: In 23 Fällen handelte es sich um eine AK-Therapie mit Monocumarinen. 9 dieser Patienten verstarben. 35 intrakraniellen Blutungen ging eine Dicumarintherapie voraus. 27 Patienten überlebten die intrakranielle Blutung nicht. Mit Heparin wurden 13 Patienten behandelt, davon kamen 11 Patienten ad exitum.

Während oder nach einer AK-Therapie mit Phenylindandionderivaten kam es bei 8 Patienten zu einer intrakraniellen Blutung, die in 4 Fällen tödlich verlief. Unter einer initialen Heparintherapie mit anschließender Langzeit-AK-Therapie mit Mono-, Dicumarinen- oder Phenylindandionpräparaten ereigneten sich 10 intrakranielle Blutungskomplikationen; 8 Patienten verstarben (siehe Abb. 6).

Drei Patienten des eigenen Krankengutes wurden mit Monocumarinen behandelt. Es verstarb kein Patient infolge der intrakraniellen AK-Blutung. Der vierte Patient wurde initial mit Heparin und dann mit einem Monocumarin behandelt; er kam ad exitum.

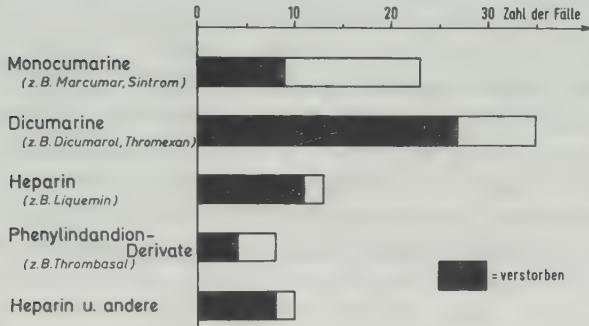
Eine Beziehung zwischen den AK-Präparaten und der Geschlechtsverteilung besteht nicht. Keines der beiden Geschlechter wurde bevorzugt mit dem einen oder anderen Medikament behandelt. Ebensowenig ergibt sich ein Unterschied in der Aufteilung der einzelnen Medikamente auf die verschiedenen Altersgruppen.

Es bleibt festzustellen, daß bei einer reinen Heparintherapie die intrakraniellen Blutungen anscheinend am ungünstigsten verlaufen, wie aus der hohen Letalität ersichtlich wird. Einschränkung muß allerdings hinzugefügt werden, daß es sich nur um eine relativ geringe Zahl von Beobachtungen handelt. Ähnliche Mitteilungen stammen von MAC MILLAN (45) und BEAUMONT (10). Nach BEAUMONT ist die Blutungsfrequenz Heparin-behandelter Patienten zweimal so hoch wie die der mit Antivit. K-Präparaten behandelten. Diese Beobachtung trifft nur für einen Teil der in dieser Arbeit zusammengestellten Fälle zu, denn auch die Dicumarintherapie zeigt eine ähnlich hohe Letalität. Treten intrakranielle Blutungskomplikationen bei Patienten auf, denen initial Heparin verabreicht wurde und sekundär ein Antivit.K-Präparat (siehe auch Fall IV), kam es ebenfalls zu einer ziemlich hohen Letalität. Auch diese nur zum Teil mit Heparin betriebene AK-Therapie scheint für die auftretenden intrakraniellen Hämorrhagien eine sehr ungünstige Prognose zu ergeben. In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die im vorangegangenen Abschnitt beschriebene mögliche Wirkung des Heparins erinnert.

Die ungünstigste Prognose haben intrakranielle Blutungen der Patienten, denen Monocumarine verabreicht wurden; ähnliches gilt auch für die AK-Therapie mit Phenylindandion-Präparaten.

Abbildung 6:

INTRAKRANIELLE BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN BEI ANWENDUNG
VERSCHIEDENER ANTIKOAGULANTIEN



6. Dauer der Antikoagulantientherapie

Die Dauer der AK-Therapie scheint sowohl die Häufigkeit intrakranieller Blutungskomplikationen als auch die Prognose dieser Blutungen entscheidend zu beeinflussen. So ergibt sich für die Fälle aus der Literatur folgendes Bild:

Bei einer Therapiedauer bis zu einem Monat ereigneten sich 34 intrakranielle Blutungszwischenfälle, die in 26 Fällen tödlich ausgingen. Zu 12 intrakraniellen Blutungen kam es nach einer AK-Therapie bis zu 3 Monaten; davon verliefen 8 tödlich. In 11 Fällen erstreckte sich die AK-Therapiedauer bis zu 6 Monate; 4 dieser Patienten verstarben infolge der Blutungskomplikation. Von den 4 Patienten, bei denen eine AK-Therapie bis zu 9 Monaten durchgeführt wurde, überlebte einer die intrakranielle Blutung nicht. 3 von 6 Patienten kamen infolge der intrakraniellen Blutung ad exitum, nachdem sie zwischen 9 und 12 Monate mit AK behandelt worden waren. 19 Patienten, die länger als ein Jahr mit AK behandelt wurden, zeigten eine geringere Letalität, es verstarben 7 Patienten dieser Gruppe. In der eigenen Kasuistik ereigneten sich die Blutungszwischenfälle bei einer Therapiedauer von 96, 40, 11 und 5 Monaten.

Die Häufigkeit intrakranieller AK-Blutungen unterscheidet sich in bezug auf die Geschlechter bei unterschiedlicher Therapiedauer nicht abweichend von der Geschlechtsverteilung. Auch ist eine erhöhte Blutungsfrequenz der einzelnen Behandlungszeiträume für die verschiedenen Altersgruppen nicht nachzuweisen; sie verhält sich entsprechend der Altersverteilung.

Den ungünstigsten Verlauf nehmen intrakranielle AK-Blutungen bei einer Therapiedauer bis zu einem Monat. In vielen Fällen mag es daran liegen, daß es anfänglich häufig Schwierigkeiten bereitet, den Patienten auf den therapeutischen Quickwert einzustellen. So kann es zu einer kurzzeitigen überschießenden Hypokoagulabilität kommen, die oft nicht bemerkt wird. Mit zunehmender Therapiedauer ergibt sich für die intrakranielle Blutung eine günstigere Prognose. Die höchste Überlebensquote zeigen die Patienten, die zwischen 6 - 9 Monate mit AK behandelt wurden. Mit über diese Zeit hinausgehender Therapiedauer sinkt die Überlebensquote nur geringfügig. Möglicherweise wird diese Tatsache dadurch erklärlich, daß viele Patienten eine Toleranzsteigerung gegenüber AK entwickeln, so daß bei unveränderter AK-Dosis das Koagulationspotential wieder zunimmt und die Blutungsintensität somit vermindert wird.

7. Diagnostik und Therapie einer intrakraniellen Antikoagulantienblutung

a) Diagnostik

Jede cerebrale Symptomatologie bei Patienten, die unter einer AK-Therapie stehen, sollte hinsichtlich einer intrakraniellen Blutung abgeklärt werden. Die diagnostischen Methoden unterscheiden sich nicht von denen anderer intrakranieller raumfordernder Prozesse. Neben den allgemeinen neurologischen Untersuchungen ermöglicht eine Echoencephalographie und eine Carotisangiographie in den meisten Fällen schon eine Klärung der Lokalisation und des Ausmaßes der Blutung. Dabei muß der Carotisangiographie zur Vermeidung eines erneuten Blutungszwischenfalles eine Normalisierung des Quickwertes - KLINGLER (38) empfiehlt einen Wert um 50 % - vorausgehen. Schwierigkeiten bereitet die Diagnose doppelseitig lokalisierter SDH sowie die von Blutungen im Bereich der hinteren Schädelgrube. Eine Lumbalpunktion dient insbesondere der Diagnostik von SAB aber auch der intracerebraler Blutungen mit Durchbruch in den Subarachnoidalraum oder in das Ventrikelsystem. Sie sollte ebenfalls erst bei relativ normalen Gerinnungsverhältnissen durchgeführt werden.

b) Therapie

Eine der ersten Maßnahmen bei einer intrakraniellen AK-Blutung sollte die Beendigung der AK-Medikation sein. Die Beobachtungen mehrerer Autoren (6, 8, 28, 49) zeigen jedoch, daß es im Anschluß daran aufgrund reaktiver Hyperkoagulabilität (Rebound Effekt) zu thromboembolischen Komplikationen kommen kann. Weiterhin sollte möglichst schnell

eine Stabilisierung der Gerinnungsverhältnisse mit Vitamin K-Präparaten (z.B. Konakion) und mit Protaminsulfaten bei Heparinblutungen angestrebt werden. Zusätzlich sollte Blut transfundiert werden, um die Zwischenzeit bis zur Wirkung der Präparate zu überbrücken. Die Therapie intrakranieller AK-Blutungen kann sich auf diese Maßnahmen beschränken, wenn keine raumfordernde Blutung vorliegt. Ansonsten ist eine sofortige Ausräumung des Hämatoms angezeigt, vorausgesetzt, es ist gelungen, die Gerinnungsverhältnisse zu normalisieren, so daß eine intraoperative oder eine postoperative Rezidivblutung ausgeschlossen ist. Dies gilt besonders für die SDH aber auch für intracerebrale Blutungen, die postoperativ, wie Fall II und III sowie die Fälle HOLUBS (31) und DOOLEYS (13) zeigen, eine durchaus günstige Prognose haben können.

V. Zusammenfassung

Anhand einer Literaturzusammenstellung und vier eigener Beobachtungen werden intrakranielle Antikoagulantien-Blutungen unter Gesichtspunkten wie Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, Indikation und Kontraindikation zur AK-Therapie, Lokalisation, Ätiologie und Pathogenese der Blutungen, appliziertes Präparat, Therapiedauer sowie Diagnostik und Behandlungsmöglichkeiten besprochen. Auf das Problem einer Abwägung des therapeutischen Effekts einer AK-Therapie gegenüber ihren Nebenwirkungen wird in dieser Arbeit mehrfach eingegangen.

VI. Literaturverzeichnis

1. ABBOTT, M. and W.E. STERN
Intracerebral Hemorrhage Associated with Brain Abscess
J.A.M.A. 207, 1111-1114 (1969)
2. ALLEN, A.W., R.R. LINTON and G.A. DONALDSON
Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism
J.A.M.A. 133, 1268 (1947)
3. ALLEN, A.W. in discussion of Y.D. LILLY and R.M. LEE
Complications of Anticoagulant Therapy
Surgery 26, 957-969 (1949)
4. ALLEN, E.V., N.W. BARKER and J.M. WAUGH
Preparation from Spoiled Sweet Clover (3,3-Methylene
bis 4-Hydroxycoumarine) which Prolonges Coagulation
and Prothrombine Time of Blood: Clinical Study
J.A.M.A. 120, 1009 (Nov. 1942)
5. ANDERSEN, A.H.
Fatal Brain Hemorrhage due to Dicumarol
Ugesk.leager. 115, 1621-1623 (1953)
6. ANGSTWURM, H. und E. FRICK
Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-
therapie
Münch. Med. Wschr. 109, 1103 (1967)
7. ASKEY, J.M.
Hemorrhage during Long-Term Anticoagulant Therapy
Calif.Med. 104, 6-10 (1966)
8. BAKER, R.N.
An Evaluation of Anticoagulant Therapy in the Treatment
of Cerebrovascular Disease
Neurology II, 132 (1961)

9. BARRON, K.D. and G. FERGUSON
Intracranial Hemorrhage as a Complication of Anti-coagulant Therapy
Neurology (Minneap.) 9, 447-455 (1959)
10. BEAUMONT, J.L. et A. TARRIT
Les accidents hemorragiques survenus au cours de 1500 traitements anticoagulants
Sang, Paris 26, 680-694 (1955)
11. BJERKELUND, C.J.
The Effect of Long-Term Treatment with Dicoumarol in Myocardial Infarction
Acta med.scand.suppl. 330, 158-212 (1957)
12. COHEN, S.M.
Massive cerebral Hemorrhage following Heparin Therapy in Subacute Bacterial Endocarditis
J.Mt.Sinai Hosp. 16, 214-229 (1949)
13. DOOLEY, D.M. and I. PERLMUTTER
Spontaneous Intracranial Hematomas in Patients Receiving Anticoagulant Therapy; Surgical Treatment
J.A.M.A. 187, 396-398 (1964)
14. DRIESEN, W. und P. OLDENKOTT
Die chirurgische Behandlung der spontanen intracerebralen Blutung
DMV 24, 728-729 (1969)
15. DUFF, J.F. and W.H. SHULL
Fatal Hemorrhage in Dicoumarol Poisoning
J.A.M.A. 139, 762-776 (1949)
16. EISENBERG, M.M.
Bihydroxycoumarin Toxicity
J.A.M.A. 170, 2181-2183 (1959)

17. FISCHER, M.
Therapie mit Antikoagulantien (I)
(Möglichkeiten und Grenzen)
Med.Welt Nr. 13, 534-539 (1970)
18. FISHER, C.M.
Anticoagulant Therapy in Cerebral Thrombosis and
Cerebral Embolism; a National Cooperativ Study,
Interim Report
Neurology (Minneap.) 11, 119-131 (1961)
19. FISHER, C.M.
The Use of Anticoagulants in Cerebral Thrombosis
Neurology (Minneap.) 8, 311-332 (1958)
20. FLETCHER, C.M.
Subacute Bacterial Endocarditis Treated with Sulpha-
pyridine and Heparin
Lancet 239, 512-514 (1940)
21. FRAZIER, S.H., N.C. HILL, K.G. WAKIN, G.P. SAYRE and
J.P. WHISNANT
Influence of Anticoagulants on Cerebral Infarction
Produced by Homologous Blood Clots
Proc. Staff.Meet.Mayo Clin. 32, 717-722 (1957)
22. FRIEDMAN, M., W.W. HAMBURGER and L.N. KATZ
Use of Heparin in Subacute Bacterial Endocarditis
J.A.M.A. 113, 1702-1703 (1939)
23. GLUECK, H.J.
Clinical Use of Anticoagulants
Ohio State M.J. 41, 714 (1945)
24. GRAYSON, M.J.
Chronic Subdural Haematoma Associated with Anti-
coagulant Treatment
Proc.Roy.Soc.Med. 55, 804-805 (1962)

25. GROCH, S.N., L.J. HURWITZ, E. Mc DEVITT and I.S. WRIGHT
Problems of Anticoagulant Therapy in Cerebrovascular Disease
Neurology (Minneap.) 9, 786-793 (1959)
26. GROCH, S.N.
Discussion on Anticoagulant Therapy
Neurology II, 141-144 (1961)
27. GROTE, E., Ch. WALTER und H. WENKER
Protrahierte Hirnmassenblutung bei hyperfibrinolytischer Hypofibrinogenämie
Der Nervenarzt 40, 385-389 (1969)
28. HAAN, D. und V. TILSNER
Einwände gegen die Antikoagulantientherapie im Vergleich zu ihrem Nutzen
Med.Welt 13, 1432-1437 (1965)
29. HADORN, W.
Behandlung des frischen Schlaganfalls
Schweiz.med.Wschr. 89, 231-236 (1959)
30. HEGEMANN, G. und R. FLESCH
"Erkrankungen der venösen Strombahn"
Handbuch der praktischen Geriatrie, Hrsg. von Doberauer, Hittmair, Nissen und Schulz, Bd. 1, Ferd.Enke, Stuttgart, 1965
31. HOLUB, K.
Hirnblutung und Blutgerinnungsstörung
Zbl.Chir. 87, 121-123 (1962)
32. HUGUENIN, P.H.
Das intrakranielle Subduralhämatom unter Antikoagulantienbehandlung
Schweiz, Arch.Neurol., Neurochir., Psychiatr. 100, 38-69 (1967)

33. HYLAND, H.H.
Nonaneurysmal Intracranial Hemorrhage
Neurology 11, 165-168 (1961)
34. IIZUKA, J.
Iatrogene Pachymeningitis haemorrhagica interna
vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft
für Neurochirurgie in Giessen am 4.7.1969
35. KATZ, L.N. and R.E. ELEK
Combined Heparin and Chemotherapy in Subacute Bacterial
Endocarditis
J.A.M.A. 124, 149-152 (1944)
36. KELSON, S.R. and P.D. WHITE
A New Method of Treatment of Subacute Bacterial Endo-
carditis
J.A.M.A. 113, 1700-1702 (1939)
37. KRAMER, W.
Hirngefäßblutungen während und nach einer Antikoagu-
lantientherapie
Ned.T.Geneesk. 106, 766-772 (1962)
38. KLINGLER, M.
Intrakranielle Blutungen bei Antikoagulantientherapie
Schweiz.Arch.Neurol.Neurochir.Psychiatr. 98, 20-25 (1966)
39. KRAYENBÜHL, H. und G. WEBER
Die chirurgische Behandlung der akuten intrazerebralen
Blutung
Münch.med.Wschr. 107, 1625-1628 (1965)
40. KRIKLER, D.M. and C. MARKS
Haemobilia
Lancet 1, 135-137 (1963)

41. LE FEVRE, F.A.
Effect of 3,3-Methylene- bis (4-Hydroxycoumarin)
(Dicumarol) on Prothrombine and Coagulation Times of
The Blood (Three Year Summary)
Cleveland Clin.Quart. 12, 68-72 (1945)
42. LEPOIRE, J., J.MONTANT, M. RENARD et J. DUPLAY
Les Hématomes sous-duraux spontanés aux cours des
traitements anticoagulants prolongés
Neurochirurgica (Stuttg.) 7, 184-193 (1964)
43. LEREBoullet, J., P. BERTAUX, R. LEVILLAIN et N.CHElLOUL
Accidents vasculaires cerebraux hémorragiques et
therapeutique anticoagulante
Rev.Prat. 12, 943-950 (1962)
44. LEVILLAIN, R,J., LEREBoullet et N. CHElLOUL
Les accidents cerebraux hémorragiques du traitement anti-
coagulant
Bull.Soc.Med.Hop. Paris 113, 1440-1443 (1962)
45. MAC MILLAN, R.L. and K.W.G. BROWN
Haemorrhage in Anticoagulant Therapy
Canad.Med.Ass.J. 69, 279-283 (1953)
46. MARSHALL, J.
Discussion on Anticoagulant Therapy of Cerebrovascular
Disease
Neurology II, 139 (1961)
47. McDEVITT, E., S.A. CARTER, B.W. GATJE, W.T. FOLEY and
I.S. WRIGHT
Use of Anticoagulants in Treatment of Cerebral Vascular
Disease
J.A.M.A. 166, 592-597 (1958)

48. MEYER, O.O. and C.J. THILL
Penicillin and Dicumarol in Treatment of Subacute
Bacterial Endocarditis
Proc. Central Soc. Clin. Research 18, 31-32 (1945)
49. MILIKAN, C.H., R.G. SIEKERT and J.P. WHISNANT
Anticoagulant Therapy in Cerebral Vascular Disease
Current Status
J.A.M.A. 166, 587-591 (1958)
50. MOYES, P.D., C.H. MILLIKAN, K.G. WAKIN, G.P. SAYRE
and J.P. WHISNANT
Influence of Anticoagulants on Experimental Canine
Cerebral Infarcts
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 32, 124-130 (1957)
51. NATHANSON, M., H. CRAVIOTO and B. COHEN
Subdural Hematoma Related to Anticoagulation Therapy
Ann. Int. Med. 49, 1368-1372 (1958)
52. NORRIS, J.W., A.A. EISEN and G.L. BRANCH
Problems in Cerebellar Hemorrhage and Infarction
Neurology 19, 1043-1050 (1969)
53. OLDENKOTT, P. und W. DRIESEN
Spontanes epidurales Heamatom im Brustwirbelkanal
während Antikoagulantienbehandlung
Med. Welt (Stuttg.) 17, 305-307 (1966)
54. PASTOR, B.H., M.E. RESNICK and T. RODMAN
Serious Hemorrhagiques Complications of Anticoagulant
Therapy
J.A.M.A. 180, 747-751 (1962)

55. PAN, A., A.G. ROGERS and D. PEARLMAN
Subdural Haematoma Complicating Anticoagulant
Therapy
Canad.Med.Ass.J. 82, 1162-1164 (1960)
56. PAN, A., A.G. ROGERS, N.C. HILL and P.D. HENTLEFF
Case Report: Bilateral Subdural Haematoma Complicating
Phenylindanedione (Danilone) Therapy
Canad.Med.Ass.J. 87, 1119-1120 (1962)
57. PRIEST, W.S., J.M. SMITH and C.J. McGEE
Effect of Anticoagulants on Penicillin Therapy and
Pathologic Lesions of Subacute Bacteriel Endocarditis
New England J.Med. 235, 699-706 (1946)
58. RICHARDS, R.L.
Anticoagulants in Acute Myocardial Infarction; a
Clinicopathological Study
Brit.Med.J. 5281, 820-824 (1962)
59. ROSE, W.M.
Anticoagulants in The Management of Cerebral Infarc-
tions: a Record of the Poor Results Obtained
Med.J.Aust.I, 503-504 (1950)
60. ROUZAUD, M., J.L. NEEL, P. VIALLE et A. GONAZE
Deux Cas d'Hématomes sous-duraux au cours de traite-
ment anticoagulants
Rev.Neurol. (Paris) 103, 58-63 (1960)
61. SCHÄFER, R.
Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls durch
Antikoagulantien
Schweiz.Med.Wschr. 89, 236-241 (1959)

62. SCHICKE, R. und D. SEITZ
Spinales epidurales Hämatom unter Antikoagulantien-
therapie
D.M.W. 95, 275-277 (1970)
63. SHLEVIN, E.L. and M. LEDERER
Uncontrollable Hemorrhage after Dicumarol Therapy
with Autopsy Findings
Ann.Int.Med. 21, 332-342 (1944)
64. SIBLEY, W.A., J.H. MORLEDGE and L.W. LAPHAM
Experimental Cerebral Infarction; Effect of Dicumarol
Am.J.M.Sc. 234, 663-677 (1957)
65. SILVERSTEIN, A.
Intracranial Hemorrhage in Patients with Bleeding
Tendencies
Neurology (Minneap.) 11, 310-317 (1961)
66. SOLANDT, D.Y., R.NASSIM and C.H. BEST
Production and Prevention of Cardiac Mural Thrombosis
in Dogs
Lancet 2, 592-595 (1939)
67. SOLANDT, D.Y. and C.H. BEST
Heparin and Coronary Thrombosis in Experimental
Animals
Lancet 1938, II, 130-132
68. STRANG, R.R. and D. TOVI
Subdural Hematoma Complicating Anticoagulant Therapy
Brit.Med.J. 1, 5281, 845-846 (1962)
69. TULLOCH, J. and I.S. WRIGHT
Long-Term Anticoagulant Therapy; Further Experiences
Circulation 2, 823-834 (1954)

70. WIECZOREK, V., W. BRODKORB und W. REMDE
Subarachnoidalblutung bei verstärkter Fibrinolyse
Münch.Med.Wschr., 366-369 (1970)
71. WIENER, L.M. and N. NATHANSON
The Relationship of Subdural Haematoma to Anticoagulant Therapy
Arch.Neurol. 6, 282-286 (1962)
72. WRIGHT, I.S. and E.McDEVITT
Cerebral Vascular Disease: Their Significance, Diagnosis and Present Treatment, Including The Selective Use of Anticoagulant Substances
Ann.Int.Med. 41, 682-698 (1954)
73. WRIGHT, I.S.
Use of Anticoagulants in Treatment of Diseases of Heart and Blood Vessels
Ann.Int.Med. 30, 80-91 (1949)
74. WRIGHT, L.T. and M. ROTHMAN
Death from Dicumarol
Arch.Surg.62, 23-28 (1951)
75. ZENTENO-ALANIS, G.H., J.CORVERA and J.H. MATEOS
Subdural Hematoma of The Posterior Fossa as a Complication of Anticoagulant Therapy. Presentation of a Case
Neurology 18, 1133-1136 (1968)

Herrn Prof. Dr. W. Schiefer danke ich
für die Überlassung des Themas und die
Beratung bei der Ausführung dieser
Arbeit, sowie für die Erlaubnis, die
Einrichtungen der Neurochirurgischen
Universitätsklinik Erlangen in Anspruch
zu nehmen.

Lebenslauf

Am 28. Juni 1947 wurde ich in Elmshorn als Sohn des Bäckers Johann Kuschnir und seiner Ehefrau Margot, geb. Mangels, geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Grundschule und anschließend bis 1966 das Gymnasium in Elmshorn. Nach bestandener Reifeprüfung diente ich ein Jahr beim Bundesgrenzschutz.

Im Winterhalbjahr 1967 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg auf, das ich im Sommerhalbjahr 1973 mit dem Staatsexamen abschloß.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990